

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

Departamento de Estomatología III (Medicina y Cirugía Bucofacial)



TESIS DOCTORAL

Tumores malignos de glándulas salivales mayores en la Comunidad de Madrid. Epidemiología descriptiva y análisis de supervivencia

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Noelia Jiménez Vidal

Directores

**Adelaida Domínguez Gordillo
Germán Carlos Esparza Gómez**

Madrid, 2018

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE ODONTOLOGÍA
DEPARTAMENTO DE MEDICINA Y CIRUGÍA BUCOFACIAL



Tesis doctoral

**“Tumores malignos de glándulas salivales mayores en la
Comunidad de Madrid. Epidemiología descriptiva y
análisis de supervivencia”**

Dña. Noelia Jiménez Vidal

DIRECTORES: Dra. Dña. Adelaida Domínguez Gordillo

Dr. D. Germán Carlos Esparza Gómez

MADRID 2017

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE ODONTOLOGÍA
DEPARTAMENTO DE MEDICINA Y CIRUGÍA BUCOFACIAL



Tesis doctoral

**“Tumores malignos de glándulas salivales mayores en la
Comunidad de Madrid. Epidemiología descriptiva y
análisis de supervivencia”**

Dña. Noelia Jiménez Vidal

DIRECTORES: Dra. Dña. Adelaida Domínguez Gordillo

Dr. D. Germán Carlos Esparza Gómez

MADRID 2017

Agradecimientos

Dedicar en primer lugar todo mi agradecimiento al Profesor Dr. D. Germán Carlos Esparza Gómez, por aceptar la dirección de este proyecto orientándome en todo momento y ser mi gran maestro en una de mis pasiones, la medicina bucal.

Quisiera agradecer a la Dra. Dña. Adelaida África Domínguez Gordillo, por ser la iniciadora en el 2006 de ésta línea de investigación. Así como, por constante ayuda, dedicación y paciencia durante la realización del trabajo. Por ser también la responsable de introducirme en el bonito aunque a veces incomprensible mundo de la epidemiología.

Al Prof. Dr. Vicente Domínguez Rojas, por su gran ayuda prestada en todo momento para poder encaminar este estudio hasta su realización.

Al Dr. D. Andrés González Navarro y, por las facilidades prestadas en la obtención y manejos de datos del Registro de Tumores de la Comunidad Autónoma de Madrid.

Al departamento de Medicina y Cirugía Bucofacial que ha apoyado incondicionalmente este proyecto colaborando en todo momento.

A mis padres, Casiano y Martha, por su continuo ejemplo y por transmitirme los valores de generosidad, dedicación y esfuerzo para conseguir todo aquello que uno se propone en la vida. Todo lo que soy, se lo debo a ellos.

A Santiago, por ser un hermano ejemplar, mi ídolo, a pesar de su corta edad, por su enorme comprensión y apoyo en todas las circunstancias.

A José, mi compañero de vida, por su gran paciencia, su continuo apoyo y su confianza ciega en que acabaría este proyecto.

A todos mis amigos, que dan color a mi vida, y a todas aquellas personas importantes que ahora no pueden estar aquí y que cada día, estén donde estén, me transmiten fuerzas para poder avanzar.

Índice de contenidos

Abreviaturas	1
Resumen.....	4
Abstract	9
Capítulo I. INTRODUCCIÓN.....	14
1. Situación actual del cáncer a nivel mundial	14
1.1. Cáncer de labio y cavidad oral (ICD: 00-14): Incidencia y mortalidad a nivel mundial, en cada uno de los cinco continentes y España.....	16
1.2. Cáncer de glándulas salivales (ICD:7-8): Incidencia , mortalidad a nivel mundial, en los cinco continentes y España	18
1.3. Supervivencia del cáncer de glándulas salivales y cavidad oral.....	22
2. Anatomía de las glándulas salivales	25
2.1. Glándula parótida.....	25
2.2. Glándula submandibular	25
2.3. Glándula sublingual.....	25
3. Histogénesis e histología de las glándulas salivales	26

3.1. Histogénesis	26
3.2. Histología.....	26
4. Factores de riesgo para el cáncer de glándulas salivales.....	28
5. Tipos histológicos. Grados.....	32
5.1. Tumores epiteliales	33
5.2. Tumores no epiteliales	36
6. Diagnóstico clínico y pruebas complementarias.....	38
7. Estadía de los tumores malignos de glándulas salivales	40
8. Pronóstico	42
9. Tratamiento.....	43
Capítulo II. OBJETIVOS.....	46
Capítulo III. SUJETOS Y MÉTODOS.....	47
10 Sistema de Intercambio de datos de cáncer	47
10.1. Características de la población. Concepto de cáncer de glándulas salivales.....	48
11. Variables utilizadas.....	49
11.1. Variables proporcionadas por el SIDC.....	49
11.2. Variables modificadas/transformadas. Cálculo de nuevas variables	61
12. Tratamiento estadístico	63

Capítulo IV.RESULTADOS.....	66
13. Epidemiología descriptiva de la población.....	66
13.1. Características de la población de estudio	66
13.1.1. Edad.....	67
13.1.2. Género.....	68
13.1.3. Edad media y género.....	69
14. Datos del tumor	69
14.1. Localización tumoral	69
14.1.1. Localización tumoral y edad media.....	70
14.1.2. Localización y sexo	71
14.2. Histología.....	72
14.2.1. Histopatología y Edad media	75
14.2.2. Histopatología y Sexo	76
14.2.3. Histopatología y localización.....	77
14.3. Extensión	78
14.3.1. Extensión y edad media	79
14.3.2. Extensión y sexo	80
14.3.3. Extensión y localización.....	81

14.3.4. Extensión e histología	81
15. Datos del tratamiento	82
15.1. Tratamiento aplicado	82
15.1.1. Tratamiento y edad media	83
15.1.2. Tratamiento y sexo.....	83
15.1.3. Tratamiento y localización tumoral	84
15.1.4. Tratamiento e histología	84
15.1.5. Tratamiento y extensión tumoral agrupada	85
15.2. Demora en el tratamiento	86
15.3. Tumor primario múltiple.....	88
15.3.1.. TPM y Edad media.....	89
15.3.2 TPM y Sexo	89
15.3.3. TPM y Localización	90
15.3.4. TPM e Histopatología	90
15.3.5. TPM y Extensión	91
16. Causa de muerte	92
16.1. Causa de muerte y periodo de estudio	93
16.2. Causa de muerte y sexo	94

16.3. Causa de muerte por edades	95
16.4. Causa de muerte y localización tumoral	97
16.5. Causa de muerte e histología agrupada	98
16.6. Causa de muerte y extensión agrupada.....	100
16.7. Causa de muerte y tratamiento	101
16.8. Causa de muerte y presencia de TPM.....	102
16.9. Causa de muerte y demora	104
17. Supervivencia específica o debida a la progresión tumoral	106
17.1. Supervivencia en relación al periodo de estudio (trienios)	107
17.2. Supervivencia y sexo	108
17.3. Supervivencia y edad.....	109
17.4. Supervivencia y Localización	110
17.5. Supervivencia e Histología	111
17.6. Supervivencia y Extensión tumoral.....	113
17.7. Supervivencia y Tratamiento	114
17.8. TPM	116
17.9. Demora.....	117

18. Análisis multivariante. Factores pronóstico independientes de la expectativa de vida.	
REGRESIÓN DE COX.....	118
Capítulo V. DISCUSIÓN	121
19. Discusión de los Sujetos y métodos	121
19.1. De los registros de los tumores.....	121
19.2. Sistema de intercambio de datos de cáncer de la Comunidad de Madrid.....	122
19.3. Del concepto de Glándulas salivales mayores y de su relación con la cavidad oral	123
19.4. Consideración de las variables empleadas. Supervivencia	125
20. Discusión de los Resultados	126
20.1. Población de estudio. Tendencia. Edad y género	126
20.2. Localización	128
20.3. Histopatología	129
20.4. Extensión	131
20.5. Tratamiento.....	134
20.6. Demora.....	136
20.7. Tumores primarios múltiples	136
20.8. Causa de muerte	137
20.9. Supervivencia	138

CONCLUSIONES	148
BIBLIOGRAFÍA	150
ANEXO	163

Índice de gráficas

Gráfica 1. Incidencia y mortalidad ajustada por la edad para cáncer de glándulas salivales para cada sexo. Incidencia y mortalidad específica para cada edad.....	20
Gráfica 2. Incidencia ajustada por edades de todos los cánceres de cabeza y cuello en mujeres, 1994-2009.....	21
Gráfica 3. Incidencia ajustada por edades de todos los cánceres de cabeza y cuello en varones, 1994-2009.....	21
Gráfica 4. Tendencia del número de casos en el periodo 2000-2010 en la población alemana.	21
Gráfica 5. Tendencia de las tasas ajustadas de la incidencia del cáncer de glándulas salivales mayores en los registros de cáncer de la población española, 1991-2001 ⁽²⁵⁾	22
Gráfica 6. Supervivencia relativa los 5 años desde el diagnóstico para las distintas localizaciones en España entre los años 1995-1999. (Eurocare-5) ⁽²⁸⁾	24
Gráfica 7. Distribución de número de casos a lo largo del estudio y línea de tendencia.	66
Gráfica 8. Frecuencia de diagnósticos por grupos de edad en quinquenios.	67
Gráfica 9. Distribución de pacientes mayores y menores de 60 años. (% y N de casos)	67

Gráfica 10. Distribución de pacientes por sexos. (% y N de casos)	68
Gráfica 11. Distribución de número de casos por sexos a lo largo del estudio.	68
Gráfica 12. Proporción de mayores y menores de 60 años por cada sexo.	69
Gráfica 13. Distribución de porcentajes y frecuencias en cada localización.....	70
Gráfica 14. Distribución en % de la localización según los grupos etarios.....	70
Gráfica 15. Distribución de sexos en cada localización.	71
Gráficas 16 . Gráfica conjunta (*) y desglose (**).Evolución del número de diagnósticos a lo largo del estudio por grupos histológicos y R^2	75
Gráfica 17. Distribución de histologías en cada sexo.	77
Gráfica 18. Distribución de porcentajes del estadio detallado al diagnóstico.....	78
Gráfica 19. Distribución de porcentajes del estadio detallado y agrupado al diagnóstico...	79
Gráfica 20. Distribución de los grupos de edades en quinquenios según las distintas extensiones.....	80
Gráfica 21. Distribución del tipo de tratamiento en varones y mujeres.....	84
Gráfica 22. Distribución de la extensión tumoral según las distintas alternativas terapéuticas.	86
Gráfica 23. Distribución de la demora de inicio de tratamiento una vez diagnosticado de tumor.	86
Gráfica 24. Distribución de sexos según tiempo de demora.....	87
Gráfica 25. Distribución de las distintas alternativas terapéuticas según el tiempo de demora.	87
Gráfica 26. Distribución del tiempo de demora en cada histología.....	88
Gráfica 27. Distribución de la presencia o no de tumor primario múltiple tras su agrupación.	88

Gráfica 28. Distribución de los grupos de edades según presencia o ausencia de tumor primario múltiple.....	89
Gráfica 29. Distribución de sexos en presencia de tumor primario múltiple	89
Gráfica 30. Distribución de los tipos histopatológicos en presencia de tumor primario múltiple.....	90
Gráfica 31. Distribución de la extensión tumoral en presencia de TPM.....	91
Gráfica 32. Distribución de TPM según la extensión tumoral.....	92
Gráfica 33. Evolución de la mortalidad, en nuestra población, entre los años 1990-2011..	93
Gráfica 34. Distribución de las causas de muerte en función del sexo.....	94
Gráfica 35. Distribución de las causas de muertes en los grupos de edad (Entre menor y 60 años y más.).....	95
Gráfica 36. Tasa de letalidad por progresión del tumor por cada 100 habitantes en función de la edad.....	97
Gráfica 37. Distribución de porcentajes de la mortalidad en la parótida.....	97
Gráfica 38. Distribución de porcentajes de cada histopatología según la causa de muerte.	98
Gráfica 39. Distribución de porcentajes de causa de muerte en cada tipo histológico.....	99
Gráfica 40. Distribución de porcentajes de cada estadio tumoral en cada causa de muerte	100
Gráfica 41. Distribución de porcentajes de causa de muerte en cada actitud terapéutica.	101
Gráfica 42. Distribución de porcentajes de causa de muerte en cada categoría de TPM..	103
Gráfica 43. Distribución de porcentajes de presencia de TPM en cada causa de muerte..	103
Gráfica 44. Distribución de porcentajes de causa de muerte según el retraso en el comienzo del tratamiento.....	104
Gráfica 45. Supervivencia global específica de enfermedad.....	106

Gráfica 46. Supervivencia acumulada en los distintos trienios del estudio.....	107
Gráfica 47. Supervivencia acumulada por sexos.	108
Gráfica 48. Supervivencia acumulada por grupos etarios.....	109
Gráfica 49. Supervivencia acumulada por localización tumoral.	110
Gráfica 50. Supervivencia acumulada por grupos histopatológicos.	112
Gráfica 51. Supervivencia acumulada por estadio tumoral.	114
Gráfica 52. Supervivencia acumulada por alternativa terapéutica.....	115
Gráfica 53. Supervivencia acumulada por presencia o ausencia de TPM.....	116
Gráfica 54. Supervivencia acumulada por demora en el inicio del tratamiento.....	117

Índice de tablas

Tabla I. Incidencia, mortalidad y supervivencia para varones, mujeres y ambos sexos de cavidad oral y labio a nivel mundial, según Globocan 2012, IARC.....	16
Tabla II. Incidencia, mortalidad para ambos sexos del cáncer de cavidad oral y labio según las regiones de la OMS.	17
Tabla III. Incidencia y mortalidad para ambos sexos del cáncer de cavidad oral y labio en España. Globocan 2012.	18
Tabla IV. Supervivencia relativa al 1, 5 y 10 años según SEER.	22
Tabla V. Supervivencia relativa al 1 y 5 años para distintas regiones.	23
Tabla VI y tabla VII. Supervivencia relativa en % a los 5 años desde el diagnóstico (95% Intervalo de confianza) para el cáncer de cavidad oral (tabla I) y para el cáncer de glándulas	

salivales (tabla II) en los distintos países europeos entre los años 2000-2007 (Eurocare-5) ⁽²⁸⁾	24
Tabla VIII. Supervivencia al año y a los 5 años para cáncer de cavidad oral y glándulas salivales.Eurocare-5 ⁽²⁸⁾	24
Tabla IX. Clasificación de tumores de glándulas salivales 2005 (WHO)	32
Tabla X. Clasificación del estadio tumoral. (TNM).....	41
Tabla XI .Estadio tumoral.....	41
Tabla XII. Grados tumorales.	42
Tabla XIII. Listado de las distintas histologías.....	54
Tabla XIV. Estadificación del sistema TNM. 7ª edición. 2010	57
Tabla XV. Estadificación cáncer glándulas salivales mayores: correspondencia entre el sistema de estadificación TNM y el LRD, empleado en el estudio.....	57
Tabla XVI. Distribución y razón de sexo en mayores y menores de 60 años (N y porcentajes)	69
Tabla XVII. Distribución de mayores y menores de 60 años en cada localización tumoral. .	71
Tabla XVIII. Distribución de casos según tipo histopatológico CIE-03. (Número de casos(N) y porcentaje).	73
Tabla XIX. Distribución de casos por histopatologías agrupadas. (Número de casos(N) y porcentaje).	74
Tabla XX. Distribución de grupos histológicos en cada grupo de edad.....	76
Tabla XXI. Distribución de los grupos de edades según los distintos tipos histopatológicos.	76
Tabla XXII. Distribución de sexos en cada tipo histopatológico.	77
Tabla XXIII. Distribución del tipo histopatológico según la localización.....	78

Tabla XXIV. Distribución de la extensión tumoral en cada grupo etario.....	79
Tabla XXV. Distribución de sexos según extensión agrupada.	80
Tabla XXVI. Distribución de las localizaciones en cada a extensión tumoral.	81
Tabla XXVII. Distribución del tipo histopatológico tumoral según la extensión.	81
Tabla XXVIII. Distribución de la extensión según la histología tumoral.	82
Tabla XXIX. Distribución de porcentajes y número de casos en cada tratamiento aplicado	82
Tabla XXX. Número de tratamientos aplicados a los pacientes	83
Tabla XXXI. Distribución de edades según las distintas terapéuticas.	83
Tabla XXXII. Distribución de los distintos tipos de tratamiento en cada localización tumoral.	84
Tabla XXXIII. Distribución de los distintos tratamientos en cada grupo histológico.....	85
Tabla XXXIV. Distribución de las distintas alternativas terapéuticas en cada extensión tumoral.	85
Tabla XXXV Distribución de la extensión según el tiempo de demora.....	87
Tabla XXXVI. Distribución del tiempo de demora según las distintas alternativas terapéuticas.	88
Tabla XXXVII. Distribución de la localización según presencia de TPM.....	90
Tabla XXXVIII. Distribución de la TPM según el tipo histopatológico.....	91
Tabla XXXIX. Frecuencias y porcentajes de la causa de muerte.....	93
Tabla XL. Frecuencias y porcentajes sexo/causa de muerte.	94
Tabla XLI. Tasa de letalidad en función del sexo.	95
Tabla XLII. Distribución de número y porcentaje de fallecidos por grupos etarios en decenios.....	96
Tabla XLIII. Tasa de letalidad en función de la localización.	98

Tabla XLIV. Nº de pacientes por cada causa de muerte en función del tipo histológico.....	99
Tabla XLV. Tasa de letalidad en función de los distintos grupos histopatológicos.	100
Tabla XLVI. Tasa de letalidad en función de los distintos estadios tumorales.....	101
Tabla XLVII. Tasa de letalidad en función de los distintos tratamientos.....	102
Tabla XLVIII. Tasa de letalidad según presencia o ausencia de tumores primarios múltiples.	104
Tabla XLIX. Tasa de letalidad según la demora en el comienzo del tratamiento.....	105
Tabla L. Porcentaje de individuos vivos en cada año.	106
Tabla LI. Supervivencia acumulada en los distintos trienios estudiados.	107
Tabla LII. Supervivencia por sexos.	108
Tabla LIII. Supervivencia por grupos etarios.....	109
Tabla LIV. Supervivencia por localización tumoral.....	111
Tabla LV. Supervivencia por histopatología.	112
Tabla LVI. Supervivencia por estadio tumoral.....	114
Tabla LVII. Supervivencia por alternativas terapéutica.	115
Tabla LVIII. Supervivencia por presencia o ausencia de TPM agrupado.	116
Tabla LIX. Supervivencia por presencia o ausencia de TPM.....	117
Tabla LX. Supervivencia por demora en el inicio del tratamiento	118
Tabla LXI. Tabla de regresión de Cox.....	119
Tabla LXII. Distribución comparativa de casos de CME-CAQ en los distintos estudios.....	130
Tabla LXIII. Supervivencia a los 5 años entre distintos registros y nuestra serie.	141

Abreviaturas

Ad Ca: Adenocarcinoma

ADN: Ácido desoxirribonucleico

AFRO: Región de África

AJCC: American Joint Comemittee on Cancer

AP: Adenoma pleomórfico

ARS (W): "Estimated age-standardised rates (World)

C.: Cáncer

Ca: Carcinoma.

CAQ: Carcinoma mucoepidermoide

CCA: Carcinoma de células acinares

CDS: Carcinoma Ductal Salival

Céls: Células

Células NK: Células Natural-Killer

CE-M: Carcinoma epitelial-mioepitelial

CexAP: Carcinoma ex-adenoma pleomórfico

CIS : Cancer Incidence in Five Continents

CIE: Clasificación Internacional de Enfermedades

CIE-O: Clasificación Internacional de Enfermedades para Oncología

CM: Comunidad Autónoma de Madrid

CME: Carcinoma mucoepidermoide

CMV: Citomegalovirus

Cx: Cirugía

DE: Desviación estándar

EE: Error estándar

Gl. : Glándula

IARC: International Agency for Research on Cancer

IC: Intervalo de confianza

ICPDES: International Cancer Patient Data Exchange System

INE: Instituto Nacional de Estadística

KCR: Kentucky Cancer Registry

K-M: Kaplan Meier

Linf H: Linfoma Hodgkin

Linf no-H: Linfoma no-Hodgkin

Linf.: Linfoma

LRD: Local, Regional y Diseminado

Nordcan: Registro Nacional de Cáncer de los Países Nórdicos

NOS: “No otherwise specified”

OCE: Otros carcinomas epiteliales

ONE: Otros carcinomas no epiteliales

OMS (WHO): Organización mundial de la Salud

PAAF: Punción- aspiración con aguja fina

PET: Tomografía por emisión de positrones

PGLA: Adenocarcinoma polimorfo de bajo grado de malignización

Qx: Quimioterapia

RMN: Resonancia magnética nuclear

Rx: Radioterapia

SAI: Sine Alter Indicatio

SEARO: South- eastern Asia Region

SEER: Surveillance, epidemiology and end results

SEOM: Sociedad Española de Oncología Médica

SIDA: Síndrome de inmunodeficiencia adquirida

SIDC: Sistema de Intercambio de datos de cáncer

SPSS: *Statistical Package for the Social Sciences*

TPM: Tumor primario múltiple

TAC: Tomografía axial computarizada

Terapia CHOP: Ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona.

Terapia COMP: Ciclofosfamida, vincristina, metotrexato y prednisona.

TMGS: Tumores malignos de glándulas salivales.

TMGSM: Tumores malignos de glándulas salivales mayores

TMN: *Tumor, Nodes and Metastasis*

TW: Tumor de Whartin

UICC: Union Internationale Contre le Cancer

US: Ultrasonidos

UV: Ultravioleta

VEB: Virus de Epstein- Barr

VHS : Virus Herpes

VIH: Virus de la Inmunodeficiencia humana

VPH: Virus papiloma humano

WHO: World Health Organization

WPRO: Western pacific region

Resumen

Tumores malignos de glándulas salivales mayores en la Comunidad de Madrid. Epidemiología descriptiva y análisis de supervivencia.

Los tumores malignos de glándulas salivales son poco frecuentes y representan menos del 0.5% de todos los cánceres y menos del 5% de todos los cánceres de cabeza y cuello. Su incidencia anual en el mundo varía entre 2 y 0.05 por 100.000.

Los carcinomas de glándulas salivales representan un gran número de diversas entidades nosológicas con patrones histológicos que se superponen entre las diferentes patologías tumorales complicando su diagnóstico. Debido a que la incidencia de estos tumores es baja y su clasificación histológica es difícil, por su heterogeneidad, los estudios epidemiológicos se basan frecuentemente en un número clínico limitado. Artículos de distintas partes del mundo han mostrado diferencias en la incidencia de los tumores de glándulas salivales y variaciones en la frecuencia de cada tipo histológico.

Actualmente, seguimos la clasificación presentada por la Organización Mundial de la Salud (OMS,2005) que se basa en la morfología, características clínicas, patrón de presentación e histogénesis.

OBJETIVOS

1. Conocer la epidemiología descriptiva y analítica de los tumores malignos de glándulas salivales mayores en la Comunidad Autónoma de Madrid (CM).
2. Determinar si existen diferentes patrones en la forma de presentación y comportamiento del cáncer de glándulas salivales mayores.
3. Conocer la supervivencia global de tumores malignos de glándulas salivales mayores y analizar la influencia de las variables estudiadas en la supervivencia del cáncer de dichos tumores.

MATERIALES Y SUJETOS

La muestra poblacional estaba compuesta por 298 pacientes, 159 varones y 139 mujeres diagnosticados de tumor maligno en glándulas salivales mayores entre Enero 1990 y Junio 2011, lo que representa más de 21 años de estudio. Los datos se obtuvieron del

Registro Central de Tumores de Madrid (registro hospitalario), del Sistema de Intercambio de datos Cancer (SIDC). Este registro nos aporta información sobre los tumores diagnosticados y/o tratados en distintos hospitales tanto públicos como privados incluidos en el programa. Todos estos hospitales tienen capacidad para tratar de forma completa los procesos oncológicos registrados.

Los criterios de inclusión fueron: Carcinoma primario en glándulas salivales mayores. Todos los casos se codificaron de acuerdo con la Clasificación Internacional de Enfermedades para Oncología (CIE-0) de la OMS en su tercera versión de la Organización Panamericana de la Salud de 2003. En esta clasificación los tumores de glándulas salivales se codifican desglosándose en:

-C07.9 Glándula parótida -C08.0 Glándula submandibular -C08.1 Glándula sublingual.

Las variables fueron: género, edad, edades en quinquenios, localización tumoral, histología, estadio, tumor primario múltiple (TPM) y tratamiento aplicado.

El análisis estadístico se realizó a partir de las variables proporcionadas por el SIDC y otras se han originado a partir de éstas últimas denominándose variables modificadas. Se han obteniendo variables tales como sexo, edad, edad en quinquenios, edad media (Em) (\geq o $<$ de 60 años), localización anatómica (glándula parótida, submandibular, sublingual, sitios contiguos a glándulas salivales mayores o glándulas salivales mayores. SAI), la histopatología (carcinoma mucoepidermoide, carcinoma de células acinares, carcinoma adenoideo quístico, carcinoma ex-adenoma pleomorfo, otros tumores de origen epitelial y otros tumores de origen no epitelial), extensión tumoral agrupada (localizada, regional, diseminada, desconocida), extensión agrupada Cox (localizada/no localizada), presencia de TPM (Sí/No) y datos del tratamiento aplicado (Cirugía, Cirugía asociada a radioterapia, Cirugía asociada a quimioterapia y otras terapias alternativas).

La epidemiología descriptiva se registró mediante el uso de frecuencias, porcentajes, medias y desviación estándar. Los datos se analizaron mediante el test de la Chi cuadrado de Pearson y el test exacto de Fisher. Para el análisis de las tendencias, se realizan líneas de tendencia de regresión polinómica. La supervivencia causa específica se llevó a cabo mediante el análisis de Kaplan-Meier, métodos actuariales y el modelo de Cox. El proceso estadístico se realizó mediante el programa SPSS 15.0. El nivel de significancia elegido fue $P < 0.05$.

RESULTADOS

Se observó una tendencia ascendente a lo largo del periodo de estudio, alcanzando los 298 casos, desde el año 1990 hasta el 2011. El coeficiente de determinación, R^2 , fue de 0.81 utilizando una línea de tendencia polinómica de orden 2.

La edad media de nuestra serie fue de 60.46 años ($\sigma = 19,48$), siendo mayor el porcentaje de pacientes de 60 o más años ($p < 0.01$). La razón de sexo se observa de forma equitativa para ambos sexos ($p > 0.05$) considerando todas las edades de estudio. La parótida fue la glándula más afectada ($p < 0.01$) (74%), por encima de la glándula submandibular y sublingual. La razón de sexo fue equitativa en todas las localizaciones, aunque cabe destacar que los tumores que asentaron en glándula parótida fueron ligeramente más frecuentes en varones, con un 55,5%. Mientras que los tumores de glándula submandibular lo fueron en las mujeres (52.4%), aunque $p > 0,05$.

En el presente estudio, el carcinoma mucoepidermoide fue la histopatología más frecuente (37%) ($p < 0.01$) y el tumor de glándulas salivales más común en varones. Por otro lado, las histopatologías de CAQ y CCA fueron más frecuentes en mujeres ($p < 0.001$). Considerando los grupos etarios, $< o \geq$ de 60 años, el CME fue más frecuente en el grupo de pacientes de mayor edad. Por el contrario el CAQ, lo fue en grupo de pacientes menores de 60 años ($p < 0.001$). La histología predominante en la glándula parótida fue el CME, mientras el CAQ fue más frecuente en la submandibular ($p < 0,001$).

La extensión localizada fue la más frecuente ($p < 0.01$) siendo el 62% de todos los estadios tumorales. Al analizar la asociación entre el estadio tumoral y las variables sólo se observó asociación significativa con la histopatología ($p < 0.01$). De esta forma, la extensión tumoral de todos los pacientes que padecieron de CME, quedó prácticamente repartida entre la forma localizada o regional (49.5% y 42.6%). El resto de histopatologías de origen epitelial (CCA, CexAP, CAQ, OCE) presentaron un patrón similar con claro predominio por parte de la forma localizada (entre el 71.5% -81%). Por otro lado, el grupo que engloba los tumores de origen no epitelial (linfomas, leucemia, etc.), presentan una menor frecuencia de formas localizadas, y un aumento de las formas diseminadas (24 casos y 9 casos respectivamente), siendo $p < 0.001$.

El tratamiento de elección en nuestra serie fue la cirugía (47%), seguida de la cirugía en asociación a radioterapia (33.5%). La quimioterapia y las terapias alternativas presentarán

un porcentaje menor (6 % y 13%), aunque $p>0.05$. Ni la edad, ni el sexo, ni la localización se han asociado en la elección del tratamiento, siendo el tratamiento quirúrgico el más frecuente en todas ellas. Sin embargo, se observó que en la histopatología CAQ, la asociación de radioterapia a la cirugía se equipara al tratamiento quirúrgico único en un 50% y en los tumores de origen no epitelial, se produce un aumento de la quimioterapia ($p<0,001$). De igual manera, la extensión influyó en el abordaje terapéutico, ya que cuanto más diseminado era el tumor, se aplicó un menor porcentaje de tratamiento quirúrgico y las otras terapias y quimioterapia aumentaron ($p<0.001$).

De todos los casos de nuestra serie, el 7.07% ($n=21$ casos) presentaron asociado un TPM. Los carcinomas mucoepidermoides y los carcinomas ex adenoma pleomórfico mostraron el mayor porcentaje (12% y 10.5%) ($p>0.05$). El porcentaje mayor de TPM se encontró en la extensión diseminada (9.1%). Sin embargo, cabe destacar el alto porcentaje de TPM de los pacientes con extensiones localizadas (6%) y regionales (4.7%) ($p<0,001$).

La supervivencia global media en meses fue de 130.05, siendo su supervivencia específica al año del 82% y a los 5 años del 63%. Los varones ($p=0.05$) y los mayores de 60 años ($p<0.001$) presentan la peor supervivencia. La histología de CME (77.3 meses) presentaron la peor supervivencia, mientras que los tumores de origen no epitelial (196.27 meses) presentaron la mejor. Se mostraron diferencias estadísticamente significativas entre la forma localizada (140 meses) y no localizada (regional (87.1 meses) y diseminada (50.7 meses)) ($p<0.001$). La localización, demora y presencia de TPM no afectaron en la supervivencia.

Ser varón, mayor de 60 años, padecer un CME, C ex AP u ONE frente a los tumores epiteliales, y sobre todo la extensión no localizada se comportan como factores pronósticos negativos. El tratamiento exclusivamente con cirugía se comportó como factor pronóstico positivo.

CONCLUSIONES

1. Los tumores malignos de glándulas salivales mayores presentan una tendencia ascendente a lo largo de los años de estudio.
2. La edad media de nuestra población ha sido de 60.46 años (desviación típica de 19,48) y se ha distribuido de forma equitativa en ambos sexos. La parótida fue la localización más afectada en un 74% de todos los casos. El 61.7% de todos los tumores malignos de

glándulas salivales mayores se diagnosticaron en un en estadio localizado y fueron tratados fundamentalmente con cirugía.

3. El cáncer de glándulas salivales mayores mostró clínicamente dos perfiles:

- Varón, mayor de 60 años, con carcinoma mucoepidermoide en glándula parótida.
- Mujer, menor a 60 años, con carcinoma adenoideo quístico en glándula submandibular.

La primera forma de presentación fue la más frecuente.

- 4.** Los tumores primarios múltiples se presentaron en 21 casos (7.07% del total), siendo el estadio diseminado aquél con mayor posibilidad de desarrollarlo.
- 5.** La supervivencia media de nuestra población fue 130.05 meses. Presentando una supervivencia global en el primer año del 82%, a los cinco años del 63% y a los diez años del 52%.
- 6.** En el análisis univariante de la supervivencia, ser varón, la edad mayor de 60 años, histología de carcinoma mucoepidermoide y extensión diseminada se asociaron significativamente con una peor supervivencia.
- 7.** Teniendo en cuenta el conjunto de todas las variables el pronóstico dependió de la extensión al diagnóstico, género, edad, histología y tipo de tratamiento, del tal manera que se comportaron como factores pronósticos negativos:
- Los estadios regionales y diseminados, con un riesgo de 3,63 mayor que los localizados.
 - Los varones, que presentaron tres veces más probabilidades de fallecer por causa del tumor que las mujeres.
 - Los mayores de 60 años, que mostraron un riesgo de 1,8 más que los menores de dicha edad.
 - El carcinoma mucoepidermoide se presentó con el peor pronóstico, con un riesgo de 13,8, seguido por otros carcinomas epiteliales, riesgo de 10,96, y los carcinomas ex-adenoma pleomórfico, riesgo de 8,14, frente a los tumores no epiteliales que fueron los de mejor supervivencia.
 - La cirugía asociada a quimioterapia como tratamiento mostró el peor pronóstico.
- La cirugía y radioterapia y las otras terapias alternativas se comportaron como factores pronósticos positivos frente a ser tratado con cirugía asociada a quimioterapia.

Abstract

Malignant neoplasms of the major salivary glands in the Community of Madrid. A descriptive study and outcome in the survival rate.

Malignant neoplasms of the major salivary glands are uncommon and according to various statistics, they represent less than 0.5% of all malignancies and less than 5% of malignant head and neck tumors. The annual incidence rates in the world vary between slightly less than 2 and greater than 0.05 per 100,000.

Salivary gland carcinomas represent a great number of diverse nosological entities with histological patterns overlapping between different tumor pathologies complicating their diagnosis. As the incidence of these various tumours is low and their histological classification is comparatively difficult because of the tumours' morphologic heterogeneity, epidemiological studies are often based on limited clinical numbers. Reports from several parts of the world have shown differences in the incidence of salivary gland tumours and variations in the frequency of each histological type have also been reported.

Currently we rely on the classification scheme presented by the world health organization (WHO, 2005) which is based on morphology, histological features, pattern recognition and histogenesis.

OBJECTIVES

1. To analyze the descriptive and analytic epidemiology of malignant neoplasm of major salivary glands.
2. Try to establish a pattern of presentation and behavior of malignant neoplasm of major salivary glands.
3. To analyze the influence of different factors related with survival in malignant neoplasm of major salivary glands

METHOD AND SUBJECTS

The population-based sample comprises 298 patients, 159 males and 139 females diagnosed with malignant tumours arising in the major salivary glands between January 1990 and June 2011, what represents more than 21 years of review. Data were

obtained from the Central Tumour Registry of Madrid (hospital-based registry), Cancer Data Interchange System (SIDC). This registry processes the information about diagnosed and/or treated tumours in public and private hospitals of the Community of Madrid. All these hospitals are able to treat in complete all oncological process in the registry.

The inclusion criteria were: Primary carcinoma arising in a major salivary gland. All cases were classified according to The World Health Organization's histological typing of salivary gland tumours classification. In the registry's classification of salivary gland cancer, malignant tumours are considered under CIE-O3, by exact location as follows:

-C07.9 Parotid gland -C08.0 Submaxillary gland -C08.1 sublingual gland.

Variables were as follows: gender, age, five-year age group, age, tumour location, tumour histology, grouped tumour stage, multiple primary tumours (MPT's), and treatment.

Statistical analysis was performed using variables provided by the registry (SIDC). Variables were operationally categorized as follows: gender, age, quinquenium age, mean age (younger/= or older than 60 years), anatomical location (parotid, submaxillary, sublingual, sites next to major salivary glands, or major salivary glands SAI), tumour histology (mucoepidermoid carcinoma, acinic cell carcinoma, adenoid cystic carcinoma, carcinoma ex pleomorphic adenoma, other epithelial tumours, other non-epithelial tumours), grouped tumour extent(local, regional, disseminated, unknown), grouped tumour extent cox (local and non-local extent), MPT (yes/no), and treatment (surgery, surgery and radiotherapy, surgery and chemotherapy and other therapies).

Descriptive epidemiology was performed using frequencies, percentages, means and standard deviation. Data were analyzed using the chi-squared test and the exact test of Fisher, as appropriate. For trend analyses, the authors included a polynomial regression trend line together with the regression scatter to exemplify the predicted incidence. The disease-specific survival was carried out with Kaplan-Meier method, actuarial methods, and Cox model. The statistical processing was conducted using SPSS 15.0. The level of statistical significance was chosen as $P < 0.05$.

RESULTS

During the period 1990-2011 there can be observed a rising trend in the number of cases, reaching 298. $R^2 = 0.81$ with an order 2 polynomial trendline.

The mean age of the whole period was 60.46 years ($\sigma = 19,48$), the vast majority of cases were diagnosed in the group ≥ 60 years ($p < 0.01$). Considering all group ages, male-to-female ratio was evenly distributed for both genders ($p > 0.05$). The parotid gland was the most affected site (74%) ($p < 0.01$), followed by submaxillary and sublingual glands. Male-to-female ratio was evenly distributed considering all locations, although it should be noted that parotid gland tumours were slightly more frequent in males (55,5%), whilst submaxillary gland tumours were more prone towards females (52.4%) with no statistical difference ($p > 0,05$).

In the present study, mucoepidermoid carcinoma (MEC) was the most common histological type (37%) ($p < 0.01$), and the most common salivary gland tumour affecting males. Adenoid cystic carcinoma (AQC) and acinar cell carcinoma (ACC) were mainly diagnosed in female ($p < 0.001$). Considering all age groups, (< 60 , ≥ 60), MEC the most frequent tumour. But, AAC was more frequently found in patients under 60 years ($p < 0.001$). Our sample shows that the most common histological type in the parotid gland is MEC whilst ACC is more prone to appear in the submaxillary gland ($p < 0,001$).

Localized stage was the most frequent ($p < 0.01$) accounting for 62% of all cases. When analyzing the association of tumour stage with other variables, there unique association was found for histology ($p < 0.01$). MEC histology was the most frequent in localized and regional extent. Other epithelial histologies (ACC, carcinoma ex pleomorphic adenoma (CEPA), AQC, other epithelial tumours (OET)) shown a similar pattern with a high trend to remain localized (71.5% to 81%). Non-epithelial tumours (NET) such as lymphomas, leukemias, etc. appeared to be less frequent, although the number of cases increased in the disseminated forms (9 cases and 24 cases respectively) ($p < 0.001$).

Surgery was chosen as standard treatment in our sample (47%), followed by surgery associated with radiotherapy (33.5%). Chemotherapy and "other therapies" like hormone therapy or immunotherapy showed lesser percentage (6% and 13% respectively), although differences were not statistically significant ($p > 0.05$). Even though age, gender and location were not associated to treatment, surgery was also the most common treatment. In AQC types, surgery associated with radiotherapy and surgery alone are equivalent in frequency (50%), an increase in chemotherapy is observed when studying NET ($p < 0,001$). Likewise, tumour staging determined the treatment approach, since the more disseminated the

tumour, the less number of surgeries and the more chemotherapy and 'other therapies' ($p < 0.001$).

Of the whole sample, 7.07% (21 cases) presented MPT. MEC and CEPA showed a higher percentage (12% y 10.5%) ($p > 0.05$). The highest occurrence of MPTs was found on disseminated stages (9,1%), nevertheless, there must be taken into account the high percentage of MPTs within localized and regional stages (6% and 4,7% respectively) ($p < 0,001$).

The global average time of survival in our study was 130 months, with 82% of year-specific survival and 63% of 5 year- specific survival. Males ($p = 0.05$) and patients over 60 ($p < 0.001$) were the ones with worse survival rate. MEC had the worse survival rate (77.3 months), on the other hand, NET had the best survival rate (196.27 months). Statistically significance was shown between localized extent (140 months) and non localized extent (regional (87.1 months) and disseminated extensions (50.7 months)). Survival rate was not affected by the tumoral site, treatment delay and presence of MPTs. Negative prognosis factors for survival rate were: Male, over 60, suffering from MEC, CEPA or OET in comparison to NET, and most of all, the non-localized extent. Treatment alone with surgery was a positive prognosis factor.

CONCLUSIONS

1. There is a rising trend in malignant neoplasms of the major salivary glands throughout the years of study.
2. The mean age of our population was 60.46 years ($\sigma = 19.48$) and was evenly distributed for both genders. The most affected site was the parotid gland (74%). 61.7% of the cases were diagnosed at a localized extent and were mainly treated with surgery.
3. Major salivary gland tumours shown two clinical patterns of presentation:
 - Male, over 60 years, with MEC histology in parotid gland.
 - Female, under 60 years, with AQC in submaxillary gland.
4. Multiple primary tumours presented in 21 cases (7.07%). The highest occurrence of MPTs was found on disseminated stages (9,1%).

5. The global average time of survival in our study was 130 months, with 82% of year-specific survival and 66% of 5 year- specific survival.
6. On univariate analysis, being male, over 60 years, CME histology and disseminated extent were associated with a worse survival.
7. On multivariate analysis, prognosis depends on extension at diagnosis, sex, age, histology and treatment. There were negative prognosis factors:
 - Regional and disseminated extent, with a risk of 3.63 bigger than localized extent.
 - Males, presented 3 more possibilities of dying because of the tumour than females.
 - Elder than 60 years, shown 1.8 more risk than younger than 60.
 - The histology CME presented the worse prognosis, with a risk of 13.8, follow by OET, risk of 10.96 and CEPA, risk 8.14, compared with the histology with the better prognosis (NET).
 - Surgery associated to chemotherapy shown the worse prognosis.Surgery associated to radiotherapy and other therapies were positive prognosis factors compared to surgery associated to chemotherapy.

Capítulo I. INTRODUCCIÓN

1. Situación actual del cáncer a nivel mundial

El cáncer representa un gran problema de salud a nivel mundial⁽¹⁾. De acuerdo con las estimaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS), en el año 2011 se produjeron más muertes por cáncer que por problemas cardiovasculares e infartos⁽²⁾. Teniendo en cuenta los datos del instituto nacional de estadística (INE), durante el año 2013 el cáncer fue la principal causa de muerte en varones y las enfermedades cardiovasculares en mujeres⁽³⁾.

A nivel mundial en 2012 hubo 14.1 millones de casos nuevos de cáncer, 8.2 millones de muertes producidas por cáncer y 32.6 millones de gente viviendo con cáncer tras 5 años del diagnóstico⁽²⁾. Afecta a todas las regiones y niveles socioeconómicos, especialmente a individuos que habitan en países subdesarrollados o en vías de desarrollo. Cabe destacar, que el 57% (8 millones) de todos los nuevos casos y el 65% (5.3 millones) de todas las muertes de origen tumoral tuvieron lugar en regiones poco favorecidas⁽⁴⁾.

El riesgo de padecer cáncer aumenta con la edad, diagnosticándose el 77% de todos los tumores en mayores de 55 años. Se prevé de igual forma un aumento en la incidencia de cáncer a nivel mundial para ambos sexos, pasando de 14.067.894 en 2012 a 21.645.658 en 2030⁽⁴⁾.

La Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) analiza cada año las cifras disponibles en las distintas bases de datos sobre cáncer existentes en algunas comunidades y elabora su informe. En 2012 los tumores más frecuentes en España fueron el cáncer de colon, seguido del cáncer de próstata, cáncer de pulmón, cáncer de mama y cáncer de vejiga⁽⁵⁾.

Se calcula que la mortalidad global por cáncer fue en 2012 en España de 102.762 fallecimientos (63.579 casos en varones y 39.183 en mujeres). Teniendo en cuenta las

estimaciones poblacionales de las Naciones Unidas, se calcula que en 2020, un total de 117.859 personas fallecerán por cáncer en España (73.424 varones y 44.435 mujeres). Los tumores responsables del mayor número de fallecimientos en 2012 en la población de España fueron el de pulmón y el de colon, seguidos a una gran distancia del cáncer de mama, de páncreas y de próstata.

España es el tercer país de la Unión Europea (UE), según Eurostat, con mayor porcentaje de muertes por cáncer entre ciudadanos menores de 65 años (45%), sólo por detrás de Holanda e Italia. Además señala que el cáncer fue la causa de muerte de casi 1,3 millones de personas en la UE en 2013, lo que representa un 26% de todos los fallecimiento⁽⁶⁾.

Al igual que ocurre en España, el cáncer de pulmón corresponde con la localización que más decesos causó (21% de todas las muertes por cáncer), seguido del cáncer de colorrectal (12%), el de mama (16% en la población femenina), el de páncreas (6%) y el de próstata (10% de los hombres)^(5;6).

Las vías para detener o disminuir el número de muertes producidas por cáncer son intentar reducir el número de casos nuevos cada año e incrementar las posibilidades de supervivencia y de cura de aquellos que ya han desarrollado el cáncer^(2,7). El conocimiento de la supervivencia, de un paciente diagnosticado de cáncer es, por tanto, la llave indicadora de su control, junto con la incidencia y la mortalidad⁽⁸⁾. Una de las fuentes de datos más importantes a la hora de recoger dicha información se encuentra en los registros de cáncer, tanto poblacionales como hospitalarios. Los poblacionales registran todos los casos diagnosticados en un área de población expuesta al riesgo. Por otro lado, los registros hospitalarios son aquellos cuya fuente de datos se basa en la asistencia de pacientes en un hospital o institución determinada. Sus objetivos van a ser clínicos, administrativos, educacionales y pueden constituir un componente importante en un sistema de registro poblacional de cáncer^(9;10).

El cáncer de glándulas salivales se recoge en la mayoría de los registros de tumores dentro del conjunto de neoplasias de la cavidad oral, aunque no siempre se desglosa como sublocalización. Desgraciadamente, es necesario tener presente que este hecho puede estar falseando o confundiendo los datos registrados. Además no sólo puede estar agrupado en una categoría como “cavidad oral”, sino que en algunos registros engloba también a la faringe, “cavidad oral y faringe”, y en ocasiones, incluso dentro de “Cabeza y cuello”.

Evidentemente aunque agrupan neoplasias con muchos rasgos comunes, las diferencias son también muchas, tanto en incidencia, mortalidad como supervivencia. Así pues, la epidemiología de los tumores de glándulas salivales se plantea acompañada de la del resto de tumores de la cavidad oral. Por tanto, para realizar un abordaje epidemiológico del cáncer de glándulas salivales es preciso, primero, contextualizar los tumores de cavidad oral y glándulas salivales en el conjunto del total de tumores de la economía, y, posteriormente, recoger la información necesaria sobre incidencia, mortalidad y supervivencia tanto a nivel mundial, como a nivel de España.

1.1. Cáncer de labio y cavidad oral (ICD: 00-14): Incidencia y mortalidad a nivel mundial, en cada uno de los cinco continentes y España

Según el informe Globocan 2012, de la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (IARC), dependiente de la OMS, el cáncer de labio y de cavidad oral ocupa a nivel mundial, el decimosexto lugar en el conjunto de los tumores del organismo, tanto en incidencia (4 ASR(W)) como en mortalidad para ambos sexos (1.9 ASR(W))⁽⁴⁾. Ver tabla I.

	Incidencia de C. Oral y labio mundial (ASR (W))	Mortalidad de C. Oral y labio mundial (ASR (W))
Varones	5.5	2.7
Mujeres	2.5	1.2
Ambos sexos	4	1.9

Tabla I. Incidencia, mortalidad y supervivencia para varones, mujeres y ambos sexos de cavidad oral y labio a nivel mundial, según Globocan 2012, IARC.

Papúa Nueva Guinea fue el país con mayor incidencia teniendo en cuenta los datos de Globocan 2012 (25 ASR (W)), seguido de las Islas Maldivas (11 ASR (W)). Esta mayor incidencia puede ser explicada por un gran aumento en el consumo de betel en Papúa Nueva Guinea, debido a sus propiedades afrodisiacas, estimulantes del apetito y protección frente a malaria⁽¹¹⁾. España sería el duodécimo país del mundo en incidencia de cáncer oral y labio. Dentro de los países con las tasas más bajas encontramos países asiáticos como China (1.2

ASR (W)) y Corea (1.34 ASR(W)), africanos de la zona centro-oeste como costa de marfil (0.92 ASR(W)) o de Centroamérica como Honduras (0.72 ASR (W)) y Nicaragua (0.55 ASR (W))⁽⁴⁾.

En cuanto a la mortalidad, los resultados son similares, a excepción de una mejora generalizada de este indicador en los países desarrollados. De tal forma que los países con una mayor mortalidad a nivel mundial fueron Papúa Nueva Guinea (16 ASR (W)), Pakistán (5.9ASR (W)), y España quedaría en una posición media-alta en relación con el resto de países a nivel mundial⁽⁴⁾.

Para facilitar la comprensión de la distribución de estos datos se procede a analizar la incidencia y la mortalidad del cáncer oral por continentes. Ver Tabla II.

		Incidencia (ASR(W))	Mortalidad(ASR(W))
Sudeste asiático (SEARO)	Varones	8.4	5.7
	Mujeres	5	3.3
	Ambos sexos	6.7	4.5
WHO Europe Region	Varones	6.9	2.9
	Mujeres	2.1	0.7
	Ambos sexos	4.3	1.7
América (PAHO)	Varones	5.8	1.5
	Mujeres	2.3	0.6
	Ambos sexos	4	1
WHO Africa region (AFRO)	Varones	3.2	1.6
	Mujeres	2	1
	Ambos sexos	2.5	1.3
WHO Western pacific region (WPRO)	Varones	2.3	1
	Mujeres	1	0.5
	Ambos sexos	1.7	0.8

Tabla II. Incidencia, mortalidad para ambos sexos del cáncer de cavidad oral y labio según las regiones de la OMS.

La región del sudeste asiático (SEARO), es la zona con mayor incidencia y mortalidad, siendo el cáncer de cavidad oral el quinto tumor maligno en incidencia para ambos sexos. Para el sexo masculino la situación es aún más dramática, ocupando el tercer puesto⁽⁴⁾. Tras la región asiática, las cifras más elevadas las presenta Europa, siendo los países del este como

Hungría o Eslovaquia los que presentan mayor incidencia y mortalidad. Todos los datos de incidencia y mortalidad son mayores en varones que en mujeres^(4;12).

Al centrarnos en España (tabla III), el carcinoma de labio y cavidad oral ocupa el undécimo lugar en incidencia para ambos sexos, llegando hasta la sexta posición cuando se considera sólo a los varones. Mientras que en mujeres baja hasta la posición decimoctava⁽⁴⁾.

	Incidencia de C. Oral y labio España (ASR(W))	Mortalidad de C. Oral y labio España (ASR(W))
Varones	7.4	1.9
Mujeres	2.3	0.6
Ambos sexos	4.7	1.2

Tabla III. Incidencia y mortalidad para ambos sexos del cáncer de cavidad oral y labio en España.

Globocan 2012.

En cuanto a las previsiones para el futuro, Globocan estima para el año 2030 un aumento en la incidencia, alcanzando un total de 5.627 casos. Presentándose 1.529 casos más en el año 2030 respecto el año 2012. Para la mortalidad también se prevé un aumento pero mucho menor, siendo la diferencia en el número de muertes de 427 individuos más^(4;13).

Dentro de la Comunidad Autónoma de Madrid (CM), la tasa estandarizada de mortalidad por causa tumoral en el año 2011, fue de 1.87 según datos estadísticos del INE⁽³⁾. Falleciendo un total de 198 personas, por causa de tumor en labio, cavidad oral y faringe, en la CM en el año 2011⁽³⁾.

1.2. Cáncer de glándulas salivales (ICD:7-8): Incidencia , mortalidad a nivel mundial, en los cinco continentes y España

Los tumores malignos específicamente de glándulas salivales constituyen más del 0.5% de todos los cánceres y aproximadamente de 3 a 5% de todos los cánceres de cabeza y

cuello⁽¹⁴⁾. Su incidencia y mortalidad es muy baja, 0.9 y 0.1 por cada 100.000 respectivamente, para todas las edades y ambos sexos⁽¹³⁾.

Tal y como ya se ha presentado, la mayoría de los registros se centran en el estudio del cáncer en la cavidad oral y labio, o en la cavidad oral y faringe, siendo escasos los registros que contemplan la sublocalización “glándulas salivales”. Su baja incidencia y mortalidad, así como su buen pronóstico no justifican que no se registren de forma independiente dentro del conjunto de los tumores de la cavidad oral, puesto que este comportamiento contribuye a sesgar los datos del conjunto.

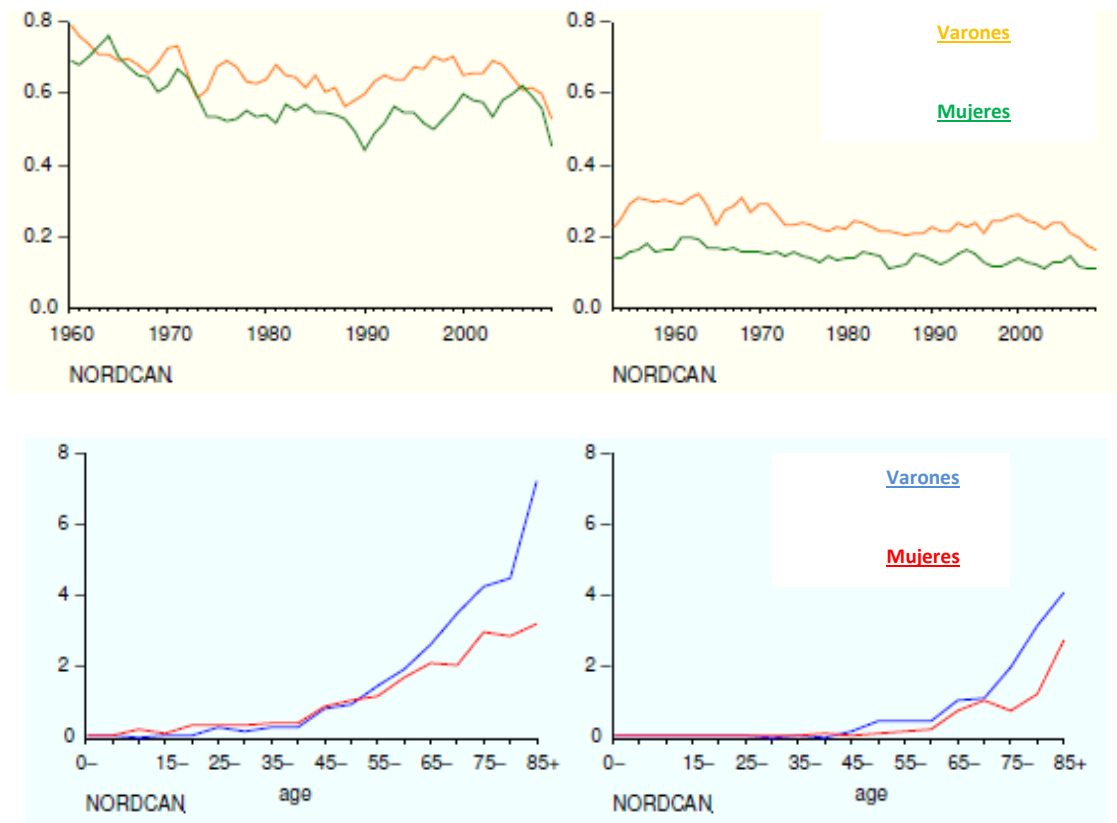
Dentro del continente americano, el SEER registra en Estados Unidos (EEUU), para las glándulas salivales, una incidencia ajustada para todas las edades de 1.3 ASR(W) y una mortalidad ajustada de 0.2 ASR(W)⁽¹⁵⁾.

Respecto a la edad, la edad media para los varones fue de 63 años y algo inferior para las mujeres, 59 años⁽¹⁶⁾. Diversos estudios nos indican que el pico de prevalencia de estos tumores es durante la 6ª-7ª década de vida. Sin embargo, dentro de la población mejicana este pico es algo menor (5ª década)⁽¹⁷⁾. Lo mismo sucede en Zimbawe⁽¹⁸⁾, donde la edad media sería los 40 años.

El riesgo de desarrollar un cáncer de glándulas salivales y la probabilidad de morir del mismo aumenta con la edad (riesgo de desarrollar cáncer de glándulas salivales a los 25 años es de 0.002, a los 60 años es de un 0.01 y a los 85 años es de un 0.031). Este hecho se refleja en los datos del Nordcan o SEER, los cuales nos muestran como los tumores de glándulas salivales se presentan con mayor frecuencia en los mayores de 65 años^(12;15).

Con respecto al sexo, Nordcan nos informa que no existen diferencias en la incidencias según género, 0.6%, al contrario que para la cavidad oral, donde hay una preferencia por el sexo masculino. Estudios sobre otras poblaciones también reflejan esta situación equitativa entre ambos sexos⁽¹²⁾. El registro cáncer de Australia (AIHW) nos informa de un predominio del sexo masculino en cáncer de parótida (ratio hombre/mujer = 2:1.84). Sin embargo, este ratio cambiará para los otros tumores de glándulas salivales mayores como en localizaciones tales como glándula submandibular (Ratio hombre/mujer = 1:0.68)⁽¹⁹⁾.

La tendencia observada de estos tumores es que disminuyan más los casos entre los varones mientras que la mortalidad por sexos presenta un comportamiento similar ⁽⁹⁾. Véase gráfica I.



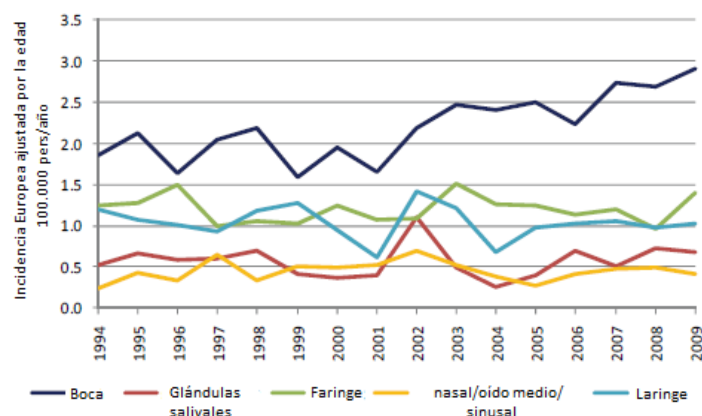
Gráfica 1. Incidencia y mortalidad ajustada por la edad para cáncer de glándulas salivales para cada sexo. Incidencia y mortalidad específica para cada edad. (Nordcan 2005-2009)

Teniendo en cuenta la raza, los tumores de glándulas salivales presentan en EEUU, preferencia por la raza blanca, 1.3 % frente al 1% de la negra, aunque no se observó una mayor mortalidad asociada a una etnia racial concreta. Sin embargo, si se observan diferencias con respecto a los esquimales de Alaska, Norte de Canadá o Groenlandia⁽¹⁵⁾. Nielsen NH. en 1978 observó la existencia de una alta tasa de TMGS, en especial, un carcinoma indiferenciado, con una histología idéntica a la lesión linfopitelial maligna. Los posibles factores etiológicos se atribuyeron a deficiencias en la dieta o infecciones viricas, como el Virus de Ebstein-Barr (VEB)^(12;20;21). Dentro del continente africano, el grupo histológico más frecuente fue el Carcinoma mucoepidermoide (CME)⁽²²⁾.

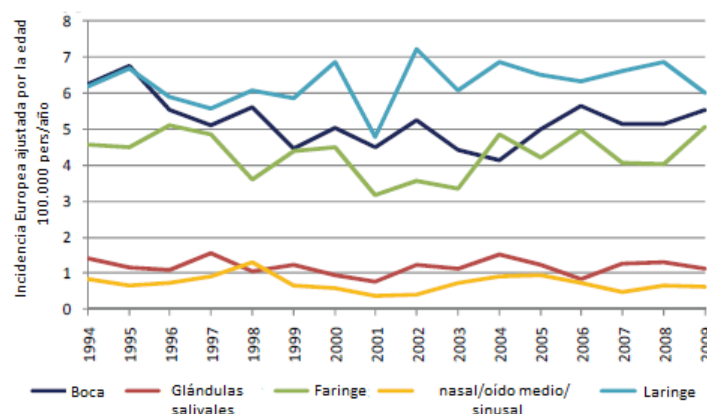
A nivel europeo, el registro de Islandia entre los años 2006-2010, registran un porcentaje menor del 1% de todos los tumores del organismo tanto para varones como mujeres.⁽²³⁾ Siendo más frecuente una aparición temprana en las mujeres que en hombres. Esto mismo se pudo observar con los datos del SEER para los EEUU ^(15;23).

Según el registro de Irlanda llevado a cabo entre los años 1994-2009, el cáncer de cabeza y cuello con más incidencia sería el de cavidad oral, el de glándulas salivales

presentaría una incidencia en torno al 0.5, con una tendencia irregular a lo largo de los años de estudio, aunque se observa una ligera tendencia ascendente en el último periodo sobre todo en mujeres⁽²⁴⁾. Ver Gráfica 2 y 3.

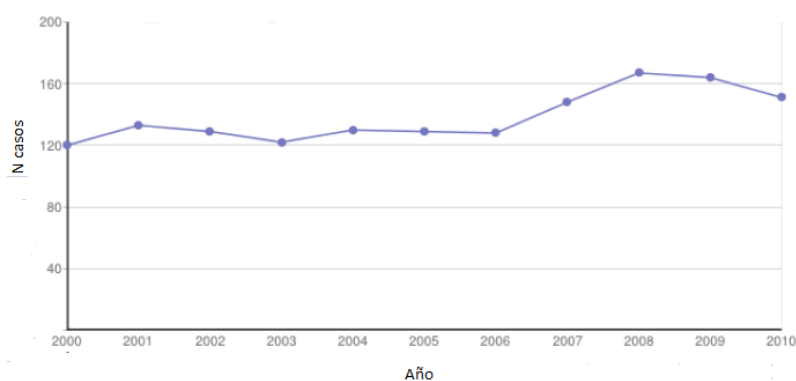


Gráfica 2. Incidencia ajustada por edades de todos los cánceres de cabeza y cuello en mujeres, 1994-2009.



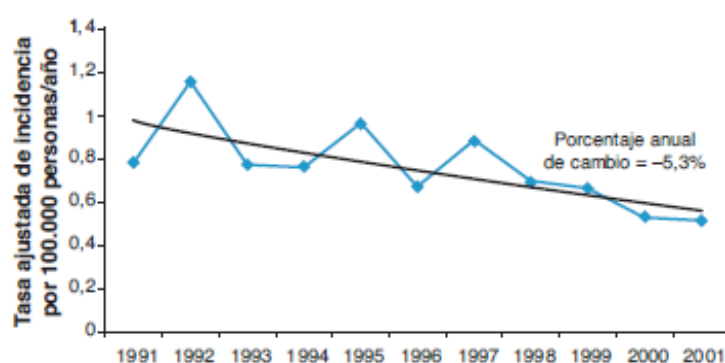
Gráfica 3. Incidencia ajustada por edades de todos los cánceres de cabeza y cuello en varones, 1994-2009.

La tendencia de los tumores malignos de glándulas salivales, según el registro alemán, es irregular, observándose una ligera tendencia ascendente. Ver Gráfica 4.



Gráfica 4. Tendencia del número de casos en el periodo 2000-2010 en la población alemana.

Teniendo en cuenta diversos registros de glándulas salivales en España (Albacete, Asturias, Granada, Murcia, Navarra, Tarragona y Zaragoza), se observa una reducción estadísticamente significativa del número de tumores malignos de glándulas salivales, con un porcentaje anual de cambio del -5.3%. Sin embargo, estos datos no coinciden con datos de otras series en los que se observa un aumento en la tendencia⁽²⁵⁾ (Gráfica 5).



Gráfica 5. Tendencia de las tasas ajustadas de la incidencia del cáncer de glándulas salivales mayores en los registros de cáncer de la población española, 1991-2001⁽²⁵⁾.

La tasa de mortalidad española, sin ajustar, para el año 2009 fue de 0.35, siendo 160 los casos registrados de fallecidos por tumor maligno de glándulas salivales mayores⁽³⁾.

1.3. Supervivencia del cáncer de glándulas salivales y cavidad oral.

La supervivencia del cáncer a nivel mundial de cavidad oral y faringe es peor que el de glándulas salivales, ya que en ésta última el 67.2% de los individuos registrados por SEER sobreviven a los 10 años tal y como muestran los datos de la Tabla IV⁽²⁶⁾.

Supervivencia relativa					
C. Oral y faringe			C. Glándulas Salivales		
1 año	5 años	10 años	1 año	5 años	10 años
83.4%	65.7%	60.7%	89.4%	73.5%	67.2%

Tabla IV. Supervivencia relativa al 1, 5 y 10 años según SEER.

La supervivencia para tumores malignos de glándulas salivales en distintos continentes es muy similar, no existen diferencias excesivas. A pesar de ello, de los registros que nos ofrecen información sobre glándulas salivales (SEER, Eurocare-5, Survcan), Europa es la región con peor supervivencia al primer año (82.75%) y Tailandia los 5 años (62%)^(15;27;28). Véase Tabla V.

		1 años(%)	5 años(%)
Asia			
	China (Hong Kong)	92.5	86.1
	Korea del sur	90.4	68.7
	Tailandia	85.2	62
	China (Shangai)	89.7	73.4
Europa		82.75	64.46
	España	84.42	70.84
	Inglaterra	83.04	64.69
América	E.E.U.U (SEER)	90.5	73.4

Tabla V. Supervivencia relativa al 1 y 5 años para distintas regiones.

Teniendo en cuenta el programa Eurocare-5, Malta es el país europeo con mejor supervivencia (60.94% a los 5 años) para cáncer de cavidad oral. Sin embargo, los países con una menor supervivencia para cáncer de cavidad oral fueron Bulgaria (19.1%), Lituania (23.87%) y Letonia (24.52%). España presenta una supervivencia de 43.51% a los 5 años. Sin embargo, la supervivencia en España para glándulas salivales es mayor (59.5%)⁽²⁸⁾. Ver tabla VI y VII.

País	RSC
Bulgaria	19.1
Lituania	23.87
Letonia	24.52
Eslovaquia	28.75
Europa del Este	31.31
Estonia	34.19
Polonia	39.04
Francia	40.15
República Checa	40.26
Islandia	40.52
Portugal	40.69
Dinamarca	42.98
España	43.51
Austria	43.54
Media Europea	45.42
Eslovenia	45.61
Sur de Europa	46.06
Bélgica	46.23
Alemania	48.32
Gales	48.56
Europa Central	48.56
Suiza	48.94
Escocia	49.09
Croacia	49.12
Italia	49.21
Irlanda	49.57
Norte de Europa	50.06
Reino Unido e Irlanda	50.93
Inglaterra	51.53
Suecia	52.72
Irlanda del Norte	53.22
Finlandia	55.07
Países bajos	56.13
Noruega	56.57
Malta	60.94

País	RSC
Bulgaria	39.93
Letonia	41.46
Eslovaquia	45.99
Lituania	46.49
Europa del este	49.01
Polonia	50.4
Escocia	53.21
Irlanda	54.4
Croacia	55.43
Austria	56.32
República checa	56.58
Irlanda del Norte	56.83
Portugal	57.99
Sur de Europa	58.13
Reino Unido e Irlanda	58.6
Italia	58.81
Inglaterra	58.85
Media Europea	58.91
España	59.5
Bélgica	59.67
Dinamarca	60.85
Europa Central	60.88
Estonia	61.76
Alemania	61.9
Francia	62.07
Holanda	62.79
Suiza	62.99
Eslovenia	64.82
Norte de Europa	65.22
Suecia	65.54
Gales	65.66
Finlandia	66.86
Noruega	67.68

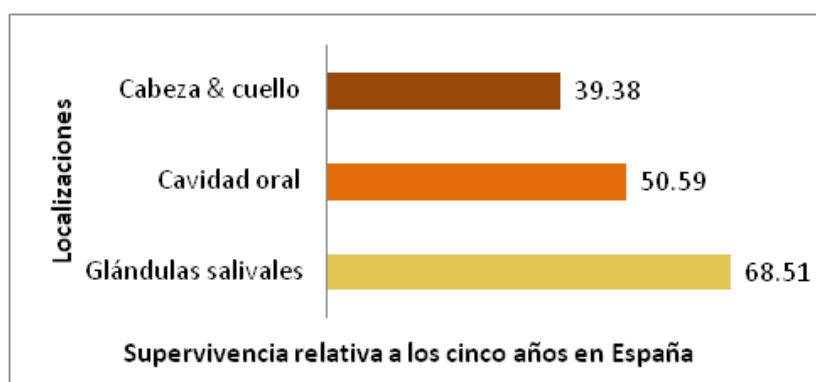
Tabla VI y tabla VII. Supervivencia relativa en % a los 5 años desde el diagnóstico (95% Intervalo de confianza) para el cáncer de cavidad oral (tabla I) y para el cáncer de glándulas salivales (tabla II) en los distintos países europeos entre los años 2000-2007 (Eurocare-5).

La supervivencia relativa en España según Eurocare-5 para cáncer de glándulas salivales es más elevada que para cáncer de cavidad oral y labio. De todos los pacientes diagnosticados de cáncer oral, el 43.51% sobreviven a los 5 años. Sin embargo, para las glándulas salivales el 59.5 % sobreviven a los 5 años⁽²⁸⁾. Ver tabla VIII.

	5 años	
	Cavidad oral	Glándulas salivales
Varones	39.9	51.25
Mujeres	54.95	69.26
Ambos sexos	43.51	59.5

Tabla VIII. Supervivencia al año y a los 5 años para cáncer de cavidad oral y glándulas salivales. Eurocare-5⁽²⁸⁾.

La localización tumoral también influye en la supervivencia. Tal y como observamos en la gráfica 6, podemos constatar como a medida que nos centramos desde una situación más general (cabeza & cuello) a una más específica (glándulas salivales) la supervivencia es mayor. Esto se debe a la agrupación de sublocalizaciones con comportamiento biológico muy diferente. De ahí, la importancia de registros que comprendan distintas sublocalizaciones para estudiar cada cáncer de forma independiente y evitar datos falseados⁽²⁸⁾.



Gráfica 6. Supervivencia relativa los 5 años desde el diagnóstico para las distintas localizaciones en España entre los años 1995-1999. (Eurocare-5).

2. Anatomía de las glándulas salivales

Existen tres pares de glándulas salivales mayores (glándulas parótidas, submandibulares y sublinguales) y múltiples glándulas salivales menores distribuidas por toda la mucosa del tracto aerodigestivo superior.

2.1. Glándula parótida

Es una estructura lobulada, amarillenta, con un peso de 15-30 gramos aprox. Siendo la glándula salival de mayor tamaño. Se aloja en la fosa retromandibular, posterior a la rama ascendente de la mandíbula, antero-inferior al conducto auditivo externo y anterior a la apófisis mastoides y estiloides. Presenta una cápsula conjuntiva que rodea a la glándula. Su secreción es de tipo serosa y drenará en la cavidad oral a través del conducto de *Stenson* o *Stenson*. Se relaciona con estructuras nerviosas y vasculares como son el nervio facial, el aurículo-temporal, el auricular mayor y gran auricular. Vascularmente, la glándula se relaciona con la arteria carótida externa y varias ramas como la retromandibular⁽²⁹⁾.

2.2. Glándula submandibular

Es la segunda glándula de mayor tamaño (10-15 gramos). Tiene forma ovoidea, aplanada, rosada y se aloja en la fosa submandibular. La glándula envía sus secreciones de tipo seromucoso al interior de la cavidad oral a través del conducto de Wharton, desembocando en la carúncula sublingual. Se relaciona con el nervio lingual, ramo marginal del nervio facial y nervio hipogloso. Su irrigación proviene de la vena y arteria facial⁽²⁹⁾.

2.3. Glándula sublingual

Es la glándula más pequeña de las glándulas salivales mayores (1.5-2.5 gramos). Es estrecha, alargada en dirección sagital, rosada y pobremente encapsulada. Se sitúa en el suelo de la boca, profundamente a la mucosa del surco alveolo-lingual. La glándula sublingual es una aglomeración de glándulas y presenta entre 15-30 conductos excretores. El más voluminoso es el conducto sublingual mayor, nace en la parte media de la cara medial de la glándula, bordea el conducto submandibular y se abre lateralmente a éste en el vértice de la carúncula sublingual, drenando su contenido seromucoso. Los otros conductos, conductos sublinguales menores, son pequeños y cortos y terminan lateralmente al

conducto sublingual mayor, a lo largo del pliegue sublingual formado por la glándula sublingual. Se encuentra en relación con el nervio lingual y con la vena y arteria linguales^(29;30).

3. Histogénesis e histología de las glándulas salivales

3.1. Histogénesis

El patrón embriológico de las glándulas salivales es común, aunque tiene pequeñas diferencias. En la parótida, el epitelio que se engrosa es ectodérmico, por el contrario, en la glándula submaxilar y sublingual es endodérmico.

Entre la 5ª-8ª semana, se engruesa el epitelio del estomodeo originando un cordón que prolifera y se invagina en el ectomesénquima subyacente. La porción más distal se ramifica progresivamente (morfogénesis ramificante). Posteriormente, los cordones generan una luz en su interior (conductos) y los extremos distales se diferencian en acinos (unidades secretoras). Simultáneamente, el ectomesénquima que lo rodea dará lugar al tejido conectivo del estroma, dividiendo la glándula en lobulillos y lóbulos. Finalmente, el proceso de citodiferenciación lleva a los extremos distales a adquirir carácter secretor⁽²⁹⁾.

3.2. Histología

Presentan un parénquima glandular constituido por las unidades secretoras y el sistema de evacuación de la saliva hacia la cavidad oral.

- Unidades secretoras (adenómeros):

Son agrupaciones de células productoras de saliva y clasifican en función de su morfología externa y el tipo de luz a la que dicha saliva es vertida.

- Serosos: Contorno esférico y una luz estrecha central. Presentan una secreción proteica (serosa).
- Mucosos: Alargadas y con una luz más amplia. Presentan una secreción rica en hidratos de carbono y proteínas (mucosa).
- Mixta: Presenta un acino mucoso con uno o más casquetes de células serosas (Semiluna serosa o de Gianuzzi)^(29;31).

Por dentro de la lámina basal puede localizarse otro tipo celular como son las células mioepiteliales. Estas células pueden producir diferentes materiales como el mixoide, condroide, de membrana basal, etc., así como inhibir la angiogénesis, por lo que su presencia indicaría una menor agresividad tumoral. Las células mioepiteliales tumorales pueden adoptar diferentes aspectos como células claras, plasmocitoides, condromixoides y fusiformes⁽²⁹⁾.

- Sistema de conductos excretores o ductal.

La saliva se vierte a los conductos intralobulillares, los cuales se subdividen en conductos intercalares, que son a los cuales los adenómeros drenan directamente y los conductos estriados que se originan de la confluencia de los anteriores.

Cuando estos conductos intralobulillares van reuniéndose de forma progresiva, salen del lobulillo, pasan a los tabiques de separación y se denominan progresivamente interlobulillares, interlobulares y conducto excretor principal.

El estroma glandular, está constituido por tejido conectivo del ectomesénquima. A través de él se produce el aporte metabólico, vascularización y transmisión de estímulos nerviosos. En condiciones normales los linfocitos y plasmocitos rodean a las unidades secretoras y los sistemas ductales. Esta población linfoide está ausente al nacimiento y aumenta hasta la madurez y de nuevo descende a lo largo de la senescencia. Estos son los encargados de la producción de la inmunoglobulina A^(29;31).

4. Factores de riesgo para el cáncer de glándulas salivales

Los factores etiológicos para los tumores de glándulas salivales no están definidos claramente. Sin embargo, se pueden considerar una serie de factores como factores participantes de la aparición de la patología tumoral.

- **Radiación**

La radiación es un factor etiológico muy estudiado, sobre el cual existe evidencia de su influencia en el desarrollo y formación de los tumores malignos de glándulas salivales, sobre todo cuando se aplica a grandes dosis⁽²⁵⁾. En diversos estudios se ha observado un aumento significativo en el riesgo de desarrollar neoplasias de glándulas salivales tras las explosiones de Hiroshima y Nagasaki (riesgo relativo =11)^(25;32-35). La radiación aplicada con fines terapéuticos, sobre todo en la región de cabeza y cuello, también se ha asociado de forma significativa con un incremento en el riesgo de desarrollar neoplasias de glándulas salivales⁽³⁴⁾. Un análisis de los datos de los registros de cáncer de nueve áreas de EEUU, entre 1975 y 2001, reveló un aumento del 20% en la incidencia de cánceres de glándulas salivales mayores, según las conclusiones del estudio, la utilización de rayos X en el tratamiento odontológico podría ser la razón del aumento, sin embargo no existe clara evidencia de ello⁽²⁵⁾.

Este riesgo se relaciona directamente con los niveles de exposición a la radiación ionizante (relación dosis- respuesta), ya que a mayor dosis existe un mayor riesgo de desarrollar una neoplasia salival⁽³⁴⁾.

El mecanismo de acción es el siguiente, la radiación presenta un mecanismo oncogénico mediante el cual se va a provocar una ruptura cromosómica y de las cadenas del ácido desoxirribonucleico (ADN). Normalmente, se produce una reparación del ADN alterado. Sin embargo, cuando no se reparan estas alteraciones, se originan cromosomas alterados con deleciones, rupturas, traslocaciones, que dan lugar a una célula alterada con capacidad de carcinogénesis. Por esto, situaciones en las que existe una alteración cromosómica, como podría ser la ataxia teleangiectásica, presentarían un mayor riesgo de carcinogénesis⁽³⁴⁾. Se ha encontrado también un aumento del riesgo con la radiación ultravioleta (UV) y el

contraste loidina 131, utilizado en el tratamiento de las enfermedades tiroideas, ya que éste se acumula en altas concentraciones en las glándulas salivales⁽³⁶⁾.

En cuanto a la telefonía móvil, inicialmente se pensó en un posible aumento de los casos de tumores cerebrales y más tarde de otros órganos, como las glándulas salivales mayores. Para demostrarlo, en los países nórdicos, se han realizado diversos estudios de casos y controles y de cohortes, sin embargo, hasta el momento no se ha demostrado un aumento del riesgo de padecer cáncer de glándulas salivales mayores por ello^(25;37-40).

- **Agentes infecciosos (Virus)**

El virus de Epstein-Barr (VEB), el virus del papiloma humano (VPH), el virus herpes simple (VHS1-2) y el citomegalovirus (CMV) se han asociado a casos de carcinoma de glándulas salivales en diversos estudios, pero los resultados no son estadísticamente significativos. De todos ellos, el que presenta una asociación más fuerte es el VEB asociados a carcinomas de glándulas salivales, zonas vecinas o a carcinomas linfopiteliales, sobre todo en pacientes asiáticos y esquimales de Alaska y Canadá. Sin embargo esta asociación necesita ser mejor estudiada^(36;41;42).

Los pacientes con virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) presentan un mayor riesgo de cáncer, sobre todo linfoma no Hodgkin y sarcoma de Kaposi (VHS-8). Sin embargo, también puede relacionarse con otros cánceres como son el de pulmón, boca (cavidad oral), cuello uterino y aparato digestivo. A nivel de las glándulas salivales también se ha relacionado con un aumento en el riesgo de malignización, sin embargo, los estudios realizados hasta el momento no son determinantes^(25;43).

- **Actividad profesional**

Se ha observado que los trabajadores en industrias o profesiones en contacto directo con níquel⁽⁴⁴⁾, caucho, queroseno, polvo de sílice, plomo o asbestos, tienen una mayor incidencia de éstos tumores⁽³⁶⁾. De igual forma ocurre en trabajadores de peluquerías o centros de belleza, debido a ciertos componentes químicos de los tintes de pelo^(25;36;44).

- **Alcohol y tabaco**

Al contrario de lo que sucede con el resto de los tumores de cabeza y cuello, el consumo de alcohol o tabaco no parece provocar un aumento de la incidencia de los tumores malignos de glándulas salivales y no se han encontrado diferencias significativas^(25;45). Únicamente, se ha podido demostrar factor de riesgo para la aparición del tumor de Warthin (benigno)⁽²⁹⁾. Tampoco se ha relacionado con el consumo de alcohol en varones, aunque sí en mujeres⁽⁴⁶⁾.

- **Nutrición y estilo de vida**

La nutrición se considera efectiva para prevenir el cáncer de glándulas salivales, sobre todo el consumo de frutas y vegetales con alto contenido en vitamina C y beta-carotenos. Así mismo, se considera beneficioso el consumo de alimentos con bajo contenido en colesterol. En un estudio de casos y controles realizado en la población China, el consumo de hígado o vegetales, sobre todo de coloración amarillo-oscuros, producen un efecto protector, reduciendo en un 70% el riesgo de una neoplasia de glándula salival^(44;47-49).

- **Existencia previa de cáncer en otra localización**

En varios estudios se encontró asociación entre la aparición de tumores malignos en glándulas salivales y la presencia de un cáncer previo, presentando como factores de riesgo la radiación UV, la inmunosupresión y el VEB, como pueden ser los linfomas de Hodgkin o meduloblastomas⁽²⁵⁾. En un estudio en Suecia, el riesgo de padecer una neoplasia de glándulas salivales era cuatro veces mayor en los pacientes con antecedente de linfoma de Hodgkin^(25;42). Otro estudio en EEUU y Suecia, nos revela la existencia de un aumento en el riesgo de padecer un tumor secundario, incluido de glándulas salivales en niños diagnosticados de meduloblastoma⁽⁵⁰⁾. En cuanto a la posibilidad de desarrollar un carcinoma de glándulas salivales, se observó en un estudio realizado sobre una población fina, un riesgo 3.3 veces mayor que el que podría presentar la población general⁽⁵¹⁾. Se ha encontrado asociación entre los tumores malignos de glándulas salivales y cáncer cutáneo debido a exposición solar.

- **Antecedente de tumor benigno de glándulas salivales**

Se ha encontrado posibilidad de malignización en el adenoma pleomórfico (AP) padecido a edades tempranas, con una tasa de malignización de 3-10%. Normalmente evoluciona a carcinoma ex-adenoma pleomórfico (CexAP). Sin embargo, hay también descritos casos de evolución a carcinoma ductal salival (CDS)^(45;52).

- **Edad**

La tasa de incidencia ajustada por la edad para los tumores más frecuentes tanto para hombres como para mujeres (cáncer de colon, próstata, mama, ovario y pulmón), está de 6 a 10 veces más elevada en las personas con edades por encima de 65 años. En los tumores de glándulas salivales se ha observado una distribución similar, ya que según la fuente SEER, la incidencia ajustada para mayores de 65 años es 7.85 veces mayor. Varios estudios demuestran un aumento también en la mortalidad en relación con un aumento en la edad⁽⁵³⁾.

- **Asociación familiar**

Se han observado algunas asociaciones en el AP , carcinoma de células acinares (CCA) y tumor de Warthin (TW), aunque han sido poco consistentes⁽³⁶⁾.

- **Factores hormonales**

Se ha cuestionado el papel de los receptores de estrógenos, de progesterona y de andrógenos, como factores de riesgo. Sin embargo, los resultados no son determinantes⁽³⁶⁾.

5. Tipos histológicos. Grados

Actualmente, los tumores de glándulas salivales se clasifican siguiendo la clasificación del 2005 de la OMS⁽⁵⁴⁾. Esta clasificación comprende más de 20 entidades dentro de los tumores epiteliales malignos. Ver tabla IX.

Tumores epiteliales malignos	CCA
	CME
	CAQ
	PGLA
	Carcinoma epitelial-mioepitelial
	Carcinoma de células claras SAI
	Adenocarcinoma de células basales
	Carcinoma sebáceo
	Linfoadenocarcinoma sebáceo
	Cistoadenocarcinoma
	Cistoadenocarcinoma cribiforme de bajo grado
	Adenocarcinoma mucinoso
	Carcinoma oncocítico
	Carcinoma salival ductal
	Adenocarcinoma SAI
	Carcinoma mioepitelial
	Carcinoma ex-adenoma pleomórfico
	Carcinosarcoma
	Adenoma pleomórfico metastatizante
	Carcinoma de células escamosas
Tumores hematolinfoides	Carcinoma de células grandes
	Carcinoma linfoepitelial
	Sialoblastoma
Tumores secundarios	Linfomas de Hodgkin
	Linfoma difuso de células B grandes
	Linfoma de células B extranodal de zona marginal

Tabla IX. Clasificación de tumores de glándulas salivales 2005 (WHO)

La patología tumoral salival muestra un amplio espectro de neoplasias malignas con gran variación histomórfica, dentro de las cuales se pueden considerar tres patrones principales:

1. Proliferación acinar y/o ductal (epitelial), con mínima o ausencia de componente mioepitelial, como el CCA, CDS o CME.
2. Proliferación epitelial y mioepitelial, como el Carcinoma adenoideoquístico (CAQ) o Carcinoma Epitelial-Mioepitelial.
3. Proliferación mioepitelial sin componente epitelial, como el carcinoma mioepitelial.

Se van a clasificar en tumores epiteliales y tumores no epiteliales:

5.1. Tumores epiteliales

- **Carcinoma mucoepidermoide (CME)**

Es un tumor caracterizado por la proliferación de células mucosas, intermedias y escamosas con características de células claras, columnares y oncocitoides. Es el TMGS más común tanto en adultos como en niños. Representan el 5-15,5% de todos los tumores salivales, y del 25-30% de los malignos. La edad media es aproximadamente a los 45 años, aunque pueden aparecer a cualquier edad. El 60% de las lesiones aparecen en menores de 40. Presenta predilección por los varones en una relación de 3:2. Sin embargo, hay autores que observan una predilección por el sexo femenino en las glándulas salivales menores, sobre todo en la zona de la lengua y a nivel retromolar es algo más común en mujeres⁽⁵⁵⁾.

Prácticamente, la mitad de estos tumores aparecen en glándulas salivales mayores (53%), siendo la parótida el 45%, la glándula submandibular el 7% y la glándula sublingual el 1%⁽⁵⁵⁾.

Clínicamente, suelen presentarse como tumoraciones firmes, fijas y no dolorosas e histopatológicamente, suelen estar mal delimitado, con áreas quísticas mucoides y sólidas. Hay una mezcla de células mucosas, escamosas e intermedias⁽⁵⁵⁾.

Su comportamiento biológico es variable en función de los tres grados histológicos. Normalmente, los tumores de parótida se extienden a los nódulos linfáticos de la región preauricular y posteriormente a la región submandibular⁽⁵⁵⁾.

Los tumores de glándula submandibular se extienden hacia los nódulos linfáticos submandibulares y la cadena de la yugular interna.

El pronóstico general es bueno con una supervivencia a los 5 años del 50% que aumenta hasta el 90-100% para los de bajo grado⁽⁵⁵⁾.

- **Carcinoma adenoideo quístico (CAQ)**

Es una neoplasia infiltrativa con proliferación celular isomorfa basaloide constituida de células epiteliales y mioepiteliales que bordea microespacios. Puede presentar un patrón sólido, tubular o cribiforme, siendo éste último el más frecuente. Es el 10% de todas las neoplasias salivales⁽³⁶⁾ y el 15% de los tumores malignos⁽²⁹⁾. Afecta de forma más frecuente la glándula parótida, submandibular y menores. Aparece en todos los grupos de edad aunque más frecuentemente en la 5ª década y en edades avanzadas. Es más frecuente en mujeres, sobre todo en área submandibular^(29;36).

Clínicamente, se caracteriza por ser una masa de crecimiento lento, en ocasiones con dolor debido a su afinidad por la invasión perineural, parálisis facial, ulceración y en ocasiones destrucción ósea. El patrón histopatológico del CAQ se correlaciona con el pronóstico; mejor para los cribiformes y tubulares y peor para los sólidos.

Presenta un curso clínico progresivo y a menudo el desenlace es fatal. La supervivencia a los 5 años es del 35%, falleciendo por la enfermedad el 90% a los 10 o 15 años. Presentan metástasis a distancia hasta el 55% de los casos^(29;36).

- **Carcinoma de células acinares (CCA)**

Es una neoplasia constituida por una proliferación celular epitelial que muestra diferenciación acinar serosa con gránulos de zimógeno citoplásmicos. Corresponde con el 10-20% del total de las neoplasias malignas. Pudiendo aparecer desde la 2ª hasta la 7ª década y de forma bilateral en el 3% de los casos. Es ligeramente más frecuente en mujeres y no tiene predilección por ningún grupo racial. Se localiza preferentemente en la parótida (85%). Su aparición en glándula submandibular es del 4% y en la sublingual del 1%.

Se presenta como una masa solitaria, no adherida. Sin embargo, hay algunos casos son multinodulares de masa tumoral fija adherida a planos musculares o piel y multinodular. Su crecimiento es lento con dolor vago e intermitente en un 33% de los casos y en un 10% cursa con parálisis.

Puede presentar distintos patrones histopatológicos: sólido, microquístico, papiloquístico y folicular, pero no se relacionan con el pronóstico. Es común la presencia de infiltrado linfoide en el estroma que bordea los grupos tumorales.

El pronóstico general es bueno con un 35% de recurrencias locales y entre un 6-26% de mortalidad. Son más agresivos los CCA de glándulas salivales mayores que menores⁽³⁶⁾.

- **Carcinoma ex-adenoma pleomórfico (CexAP)**

Es un carcinoma que aparece tras el antecedente de adenoma pleomórfico previamente en la zona. El 4% de los AP puede evolucionar a carcinoma.

Representan el 3.6% del total, el 6.2% de los AP y el 12% de las neoplasias salivales malignas, siendo su localización preferida la glándula parótida (67%). Suele aparecer sobre los 60 años.

Clínicamente, cursa como una masa tumoral de larga evolución, con rápido crecimiento provocando dolor y/o parálisis. Histopatológicamente, pueden aparecer como adenocarcinomas indiferenciados y se han clasificado en, no invasivos, mínimamente invasivos (< o = 15 mm) e invasivos (> 15 mm).

Los CexAP invasivos son muy agresivos y presentan recurrencias del 50% y de metástasis del 70 %⁽³⁶⁾.

- **Otros carcinomas epiteliales**

- *Carcinoma ductal salival (CDS)*

Es un tumor maligno raro de alto grado y puede deberse a una evolución de un CexAP. Se presenta con mayor frecuencia en parótida (88%) y en los hombres (4:1) por encima de los 50 años.

Se corresponde con una masa tumoral de crecimiento rápido que suele presentar dolor y parestesia. Histopatológicamente, se presenta una proliferación pleomórfica epitelial con patrón cribiforme ("puente romano") que presenta comedonecrosis central. Presenta un mal pronóstico, 46-62% de metástasis y del 65 al 77% de fallecimientos por el tumor⁽³⁶⁾.

➤ *Adenocarcinoma de células basales (AcCB)*

Es una neoplasia maligna constituida por una proliferación de células basaloides. Su localización preferente es la parótida (90%) y afecta a pacientes por encima de los 60 años. Histológicamente, se distinguen cuatro variantes: sólido, membranoso, trabecular y tubular. Su pronóstico es bueno y no suelen metastatizar, aunque un 50% recurren⁽³⁶⁾.

➤ *Carcinoma epitelial-mioepitelial*

Es el tumor menos frecuente compuesto por células ductales internas y claras mioepiteliales externas. Predomina en la glándula parótida (60-80%), en adultos mayores de 70 años y se presenta como un crecimiento lento multinodular. Histopatológicamente, está compuesto por estructuras pseudoductales con una capa interna de células cuboidales (epiteliales) y una externa de células claras poligonales (mioepiteliales). El tratamiento es quirúrgico y el pronóstico es bueno con un nivel de recurrencias del 40% y de metástasis del 14-18%⁽³⁶⁾.

➤ *Adenocarcinoma polimorfo de bajo grado (APBG)*

Corresponde al segundo tumor salival intraoral más frecuente, afectando con más frecuencia a las mujeres y en la década 6ª y 7ª. Suele aparecer como una tumoración firme de crecimiento lento. Presenta múltiples configuraciones morfológicas dentro de una misma lesión, con áreas sólido-lobulares, papilares o quístico-papilares, cribiformes, trabeculares y ductales. Pueden formar estructuras tubulares y columnares configurando patrones concéntricos alrededor de vasos y nervios. El pronóstico es bueno con un mínimo porcentaje de recidivas (9-17%) y de metástasis (9-15%)⁽³⁶⁾.

5.2. Tumores no epiteliales:

- **Tumores hematolinfoides**

Los linfomas salivales se originan a partir del tejido linfoide asociado a las glándulas salivales (MALT). Los linfomas pueden dividirse en linfomas de Hodgkin, muy infrecuentes, o no-Hodgkin, primarios o secundarios, siendo estos últimos los

más frecuentes. Los linfomas localizados en glándulas salivales constituyen el 2% de las neoplasias salivales y el 5% de los linfomas extranodales. El 75% de los casos afectan bilateralmente a la parótida y en un 20% a la submaxilar. Presentan predilección por el género femenino y suelen aparecer sobre los 60 años. Los requisitos necesarios para ser considerado linfoma salival primario son la ausencia de linfadenopatías palpables al diagnóstico, no agrandamiento de los ganglios linfáticos mediastínicos, cifra normal de linfocitos y no presentar ninguna manifestación en otros ganglios linfáticos en el abdomen, hígado o bazo. Pacientes con síndrome de Sjögren, pueden desarrollar sobre una sialoadenitis linfoepitelial, un linfoma de células B de zona marginal extranodal (tipo MALT). Este linfoma predomina en las mujeres entre los 50-60 años y cursan clínicamente con una tumoración parotídea progresiva que puede asociarse a procesos autoinmunes. El pronóstico es bueno sobre todo para los localizados y de bajo grado aunque a veces se transforma en linfoma de células grandes de alto grado⁽³⁶⁾.

Otro tipo de linfoma frecuente es el linfoma de células B difuso de células grandes. Presenta un patrón infiltrativo destructivo con un mal pronóstico Y corresponde con el 15% de los linfomas salivales⁽³⁶⁾.

- **Tumores secundarios**

Las metástasis en las glándulas salivales representan del 5-10% del total de tumores malignos salivales y se localizan preferentemente en los ganglios linfáticos asociados a la glándula parótida, intra y paraparotídeos, y en menor medida en el parénquima salival. Son más frecuentes en varones mayores de 70 años. Pueden aparecer lesiones desde la piel como el melanoma y el carcinoma epidermoide del área parieto-temporal. Las metástasis hematógenas son muy infrecuentes y provienen de tumores de pulmón, riñón y mama⁽²⁹⁾.

- **Tumores primarios múltiples (TPM)**

Se caracterizan por ser tumores que aparecen en el mismo órgano del tumor previo pero con histología diferente, o tumores que presentan igual histología localizados en diferentes órganos, a excepción de los linfomas, leucemias y sarcoma de

Kaposi. No hay modificaciones en el concepto de TPM en relación con el tiempo de aparición⁽⁵⁶⁾.

6. Diagnóstico clínico y pruebas complementarias

- **Examen físico y antecedentes**

Es imprescindible realizar una historia clínica completa del paciente, registrando la evolución (lenta o rápida), presencia o no de dolor, presencia de disfagia, parálisis facial, trismos, sudoración cutánea, alteración en el gusto, parestesias y otorrea. Posteriormente se realizará el examen clínico sistemático, basado en la inspección de aumento de tamaño, asimetrías glandulares, enrojecimiento o ulceración de la zona y presencia de parálisis facial. A nivel intraoral debemos valorar la salida de saliva a través de los conductos excretores^(57;58). Las lesiones malignas avanzadas pueden afectar los pares craneales VII y más raramente los pares IX-XII y la cadena simpática si está invadido el espacio perifaríngeo. La rama mandibular del V par craneal puede afectarse cuando la tumoración se desplaza a lo largo del nervio aurículotemporal hacia la base del cráneo, lo que proporcionará el hallazgo de dolor asociado⁽⁵⁹⁾.

Tan importante como la inspección es la palpación de la lesión, valorando si la lesión es unilateral o bilateral, si es móvil o está adherida a planos profundos, dolorosa, etc. ^(43;58;59)

- **Diagnóstico por la imagen**

Las técnicas de diagnóstico por la imagen para los TMGS son la resonancia magnética nuclear (RMN), la tomografía computarizada (TC), los ultrasonidos (US), tomografía de emisión de positrones (PET) y sialoTAC (TAC realizada durante la sialografía).

La técnica más frecuentemente utilizada y eficaz es la RMN, se basa en la combinación de un campo magnético y una energía de radiofrecuencia para estudiar el comportamiento de los protones de hidrógeno en la grasa ⁽⁵⁸⁾. Presenta unas constantes de tiempo medidas en milisegundos (ms), que corresponderían con T1 y T2. Esto hace que en un mismo campo magnético, la grasa tiene un T1 y un T2

constante y diferente del T1 y el T2 del agua, el aire, u otras sustancias. La mayoría de los tumores de glándulas salivales son más brillantes en T2 que en T1, sobre todo los tumores con contenido líquido como los CME quísticos, cistoadenocarcinomas, etc. ⁽⁶⁰⁾.

La técnica más actual y novedosa es la exploración por PET. Este procedimiento nos permite detectar células de tumores malignos en el organismo, ya que al ser más activas y absorber más glucosa que las células normales presentan un aspecto más brillante en la imagen. Determina la actividad metabólica de las células tumorales.

Éstas técnicas son de extraordinaria importancia ya que nos permiten establecer la extensión del proceso, sobre todo hacia la región parafaríngea profunda y delinear los límites tumorales⁽⁵⁹⁾.

- **Punción aspiración con aguja fina (PAAF)**

Es una técnica sencilla, inocua, indolora, reproducible y fiable, aunque a veces presenta falsos positivos debido a la dificultad de acceder a la zona de estudio. Se utiliza para el análisis de las células y material aspirado, mediante una aguja fina, de zonas glandulares y paraglandulares. Este método complementario no reemplaza la biopsia, pero nos orienta de manera sencilla en el diagnóstico. Nos permite obtener de forma rápida un diagnóstico sin necesidad de intervención quirúrgica. Varios autores hablan de un alto índice de fiabilidad para el diagnóstico de lesiones malignas (80-95%). La combinación entre la valoración clínica, el diagnóstico por la imagen y la citología nos orienta a la hora de establecer un tratamiento idóneo⁽⁵⁸⁾.

- **Análisis histológico**

Esta técnica nos permite establecer un diagnóstico definitivo de la histología del tumor. La biopsia preoperatoria, es el recurso más eficaz para establecer un diagnóstico, sin embargo es poco justificable, ya que al tomar la muestra es probable que se diseminen células tumorales. Por ello, el enfoque óptimo es semiológico y terapéutico al mismo tiempo⁽⁵⁸⁾.

7. Estadiaje de los tumores malignos de glándulas salivales

Los tumores malignos de glándulas salivales presentan tres maneras diseminarse. Invadiendo el tejido normal que lo rodea, invadiendo el sistema linfático circulando por los vasos linfáticos o sanguíneos hacia otros lugares del cuerpo (metástasis). El tumor secundario será del mismo tipo histológico que el tumor primario.

El estadiaje de los tumores de glándulas salivales se realiza basándose en el tamaño tumoral y la extensión local del tumor (T), metástasis a nódulos ganglionares regionales (N) y metástasis a distancia (M) (Clasificación TNM) ^(24;57). Ver tabla X y XI.

➤ Tumor primario (T)

X	No se puede evaluar el tumor primario.
0	No hay prueba de tumor primario.
1	Tumor ≤2 cm en su mayor dimensión, sin diseminación extraparenquimatosa. ^a
2	Tumor >2 cm, pero ≤4 cm en su mayor dimensión, sin diseminación extraparenquimatosa. ^a
3	Tumor >4 cm o tumor con diseminación extraparenquimatosa. ^a
4 ^a	Enfermedad moderadamente avanzada. El tumor invade la piel, la mandíbula, el canal auditivo o el nervio facial.
T4b	Enfermedad muy avanzada. El tumor invade la base del cráneo o las placas pterigoideas, o enfunda la arteria carótida.

^a La diseminación extra parenquimatosa es una prueba clínica o macroscópica de invasión en los tejidos blandos. La prueba microscópica sola no constituye diseminación extra parenquimatosa para propósitos de clasificación.

➤ **Ganglios linfáticos regionales (N)**

X	No se pueden evaluar los ganglios linfáticos regionales.
0	No hay metástasis en los ganglios linfáticos regionales.
1	Metástasis en un solo ganglio linfático ipsilateral, ≤ 3 cm en su mayor dimensión.
2	Metástasis en un solo ganglio linfático ipsilateral, > 3 cm, pero ≤ 6 cm en su mayor dimensión.
	Metástasis en múltiples ganglios linfáticos ipsilaterales, ≤ 6 cm en su mayor dimensión.
	Metástasis en ganglios linfáticos bilaterales o contralaterales, ≤ 6 cm en su mayor dimensión.
2 ^a	Metástasis en un solo ganglio linfático ipsilateral, > 3 cm, pero ≤ 6 cm en su mayor dimensión.
2b	Metástasis en múltiples ganglios linfáticos ipsilaterales, ≤ 6 cm en su mayor dimensión.
2c	Metástasis en ganglios linfáticos bilaterales o contralaterales, ≤ 6 cm en su mayor dimensión.
3	Metástasis en un ganglio linfático, > 6 cm en su mayor dimensión.

➤ **Metástasis a distancia (M)**

M0	No hay metástasis a distancia.
M1	Metástasis a distancia.

Tabla X. Clasificación del estadio tumoral (TNM).

➤ **Estadio anatómico/grupos de pronóstico**

Estadio I	T1	N0	M0
Estadio II	T2	N0	M0
Estadio III	T3	N0	M0
	T1-T3	N1	M0
Estadio IVA	T4a	N0	M0
	T4a	N1	M0
	T1-T4a	N2	M0
Estadio IVB	Cualquier T	N3	M0
	T4b	Cualquier N	M0
Estadio IVC	Cualquier T	Cualquier N	M1

Tabla XI. Estadio tumoral⁽⁶⁰⁾.

8. Pronóstico

Las opciones de tratamiento y el pronóstico dependen del estadio del cáncer (sobre todo el tamaño del tumor), el tipo de glándula salival afectado, el tipo de células cancerosas (como lucen bajo el microscopio) y la edad y salud general del paciente.

➤ Estadío del cáncer

Corresponde con uno de los factores pronósticos más importantes. La tasa de supervivencia disminuye a medida que aumenta el estadio. La presencia de nódulos linfáticos o metástasis o parálisis facial asociada a la extensión del tumor son también factores pronósticos negativos^(36;43).

➤ El tipo tumoral y grado

El tipo tumoral influye en el pronóstico ya que en función del tumor el pronóstico varía. Cada tumor puede presentar un grado de diferenciación distinto, haciendo que su comportamiento sea más o menos agresivo. El CAQ, C ex AP, CDS o CME de alto grado de malignidad presentan un pronóstico bastante desfavorable. Por el contrario, el adenocarcinoma polimorfo de bajo grado, CCA, CME de bajo grado son mucho más favorables. Ver tabla XII.

Bajo grado	Bajo, medio o alto grado	Alto grado
CCA	Adenocarcinoma SAI	CAQ
Adenocarcinoma de células basales	CME	Carcinoma anaplásico de células pequeñas
Carcinoma de células claras	Carcinoma de células escamosas	Carcinosarcoma
Cistoadenocarcinoma		Carcinoma de células pequeñas y grandes indiferenciadas
Carcinoma epitelial-mioepitelial		Carcinoma salival ductal
Adenocarcinoma mucinoso		Ca ex AP
APBG		

Tabla XII. Grados tumorales.

➤ Localización tumoral

La localización va a ser un factor pronóstico, ya que los tumores localizados en las glándula parótida presentarán un comportamiento normalmente de mayor

benignidad que en la glándula submandibular, y éste que en la glándula sublingual y glándulas salivales menores⁽²⁴⁾.

➤ **Edad y salud general del paciente**

Pacientes inmunodeprimidos o con alteración de la salud general presentan una menor capacidad de respuesta y reparación frente alteraciones en su organismo. En distintos estudio se ha observado que los pacientes con síndrome de inmunodeficiencia humana adquirida (SIDA), son más susceptibles de padecer tumores malignos de glándulas salivales. Ser varón también se cree que es un factor pronóstico negativo⁽⁴³⁾.

9. Tratamiento

Existen diferentes alternativas terapéuticas para los pacientes con tumores malignos de glándulas salivales mayores. Sin embargo, las terapias más frecuentes son la cirugía, radioterapia y quimioterapia. La cirugía es el tratamiento idóneo inicial para los TMGSM. En la glándula parótida el manejo inicial es la extirpación quirúrgica del lóbulo superficial (parotidectomía superficial), en caso de que el tumor sea benigno y pueda ser diseccionado sin afectar el nervio facial. Sin embargo, cuando se trata de tumores malignos la intervención debe ser más agresiva extirpando toda la glándula parótida, el nervio facial (parotidectomía total) y los nódulos linfáticos paraparotídeos. Si el tumor afecta piel, hueso y músculo se debe ampliar la cirugía hasta estas estructuras. En caso de positividad de nódulos linfáticos o en tumores de alto grado de malignidad se lleva a cabo una disección cervical ganglionar junto con la cirugía.

Las complicaciones más frecuentes de la cirugía serían los problemas asociados con la misma como infecciones, hemorragia o parálisis facial. En los casos en los nervios seccionados durante la cirugía crecen de forma anormal y se interrelacionan con las glándulas sudoríparas, se produce una sudoración excesiva de distintas zonas faciales durante el acto de masticación. Este fenómeno se denomina síndrome de Frey^(57;61).

Para los tumores de bajo grado de malignidad, el tratamiento con cirugía es suficiente. Únicamente, se aplica radioterapia postoperatoria para tumores recurrentes, con márgenes positivos o próximos al nervio facial. Por el contrario, casi todas las neoplasias de alto grado de malignidad, son tratadas con cirugía asociada a radioterapia postoperatoria.

En el caso de la glándula submandibular, si no existe afectación de los nervios de la zona, mandíbula o tejidos blandos, se recomienda la intervención quirúrgica del triángulo submandibular seguida siempre de irradiación postquirúrgica de la región submandibular y zona ipsilateral del cuello (dosis de 65-70 Gy). Si existe invasión perineural, de nódulos linfáticos, o extensión a tejidos blandos, la resección se amplía hasta las estructuras afectadas.

El monoterapiamiento con radioterapia no suele ser suficiente para controlar la mayoría de los tumores y únicamente se recomienda en los casos que no se pueda establecer un tratamiento quirúrgico. La zona irradiada normalmente es la región parotídea y los nódulos cervicales superiores. Para las lesiones de alto grado o con positividad en los nódulos ganglionares en la muestra postquirúrgica, se incluye todo el cuello ipsilateral. La dosis mínima es de 60Gy durante 6-7 semanas en caso de no existir gran cantidad de tumor residual. Dosis mayores se reservan para pacientes con márgenes positivos o lesiones muy extensas.

La radiación puede ser aplicada de forma externa o interna. La primera es la forma más frecuente. Normalmente, se aplicará 5 días a la semana durante 6 o 7 semanas. En la actualidad se está estudiando sobre la radioterapia hiperfaccionada acelerada, que consiste en la aplicación de radiación dos veces al día durante un periodo más corto de tiempo. Las nuevas investigaciones sobre nuevos dispositivos de imágenes en 3D, nos permiten una mejora en cuanto a su imagen determinando una angulación de radiación más adecuada. La aplicación de la radiación interna se lleva a cabo mediante unos dispositivos a modo de agujas que introducen la radiación directamente en la lesión. De los distintos tipos de radiación interna, es más efectiva la terapia con haz de neutrones rápidos que la de haz de fotón en pacientes con tumores inextirpables. Sin embargo, también presenta mayores complicaciones.

La radioterapia también presenta distintas complicaciones como quemaduras cutáneas, náuseas, vómitos, cansancio, hiposialia, disfagia, ageusia, osteorradionecrosis y problemas en la glándula tiroides^(57;61).

En cuanto al tratamiento con quimioterapia, aún no se ha establecido como parte del tratamiento primario curativo en los TMGS. Únicamente, se aplica en casos en los que el cáncer se ha extendido más allá de la región de cabeza y cuello, en casos paliativos, o de imposibilidad de intervención quirúrgica o aplicación de radiación. Agentes quimioterápicos

como la doxorubicina, 5-fluoracilo, presentan cierto grado de actividad, pero las respuestas son del 15-50%.

Actualmente, se cree que la combinación de distintos agentes quimioterápicos es más eficaz, aunque los resultados no son estadísticamente significativos.

Por ello, actualmente se están realizando ensayos clínicos con el fin de conseguir agentes quimioterápicos activos⁽⁴³⁾.

En esta terapia los efectos adversos son mayores a las anteriores, incluyéndose la alopecia, aftas bucales, pérdida de apetito, náuseas, vómitos, infecciones, sangrado o cansancio. Compuestos como el cisplatino y carboplatino producen neuropatías, sensaciones de quemazón y hormigueo en extremidades ^(57;61)

Capítulo II. OBJETIVOS

1. Conocer la epidemiología descriptiva y analítica de los tumores de malignos de glándulas salivales mayores en la Comunidad Autónoma de Madrid (CM).
2. Determinar si existen diferentes patrones en la forma de presentación y comportamiento del cáncer de glándulas salivales mayores.
3. Conocer la supervivencia global de tumores de malignos de glándulas salivales mayores y analizar la influencia de las variables estudiadas en la supervivencia del cáncer de dichos tumores.

Capítulo III. SUJETOS Y MÉTODOS

10. Sistema de Intercambio de datos de cáncer

La población del estudio procede de la Base de Datos del Registro Central de Tumores del SIDC de la CM⁽⁶²⁾.

En todo el proceso del trabajo se ha respetado las normas impuestas por legislación actual. Se ha solicitado autorización por el Coordinador de la Oficina Regional de Coordinación Oncológica, otorgando su aceptación tras valorar la viabilidad y rigor científico del estudio. Anexo 1.

El registro del SIDC corresponde a un registro hospitalario, cuyo objetivo es obtener datos completos y de alta calidad de la información disponible de los tumores diagnosticados y/o tratados en el hospital para la utilización en el Control del Cáncer y en la investigación.

La finalidad del SIDC en la CM es contribuir a la mejora en el diagnóstico y en el tratamiento de los pacientes con cáncer, para ello todos los centros y servicios sanitarios, tanto de carácter público como privado integrados en la Red Sanitaria Única de Utilización Pública, estarán obligados a disponer un registro de tumores y a suministrar la información al Registro Central de Tumores Sistema de Intercambio de Datos de Cáncer en la CM.

El SIDC recoge y procesa la información que le llega de los distintos hospitales incluidos en el programa, que son: el Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Hospital de la Princesa, Hospital Militar Central Gómez Ulla, Hospital Puerta de Hierro, Hospital Universitario San Carlos, Hospital Severo Ochoa, Hospital Ramón y Cajal, Hospital Universitario de Getafe, Hospital de Móstoles, Hospital Ruber Internacional, Hospital M.D. Anderson Internacional de España, Hospital Infantil del Niño Jesús, Hospital Universitario La Paz, Hospital Universitario 12 de Octubre. Todos estos hospitales tienen capacidad para tratar de forma completa los procesos oncológicos que registran.

Las fuentes que se emplean para obtener los datos son:

1. Archivos de historias clínicas.
2. Anatomía patológica.
3. Admisión de enfermos.
4. Informes de alta médica.
5. Comité de tumores.
6. Servicios de Oncología.

Una vez que la información se encuentra en la base de datos del registro hospitalario es remitida al registro central, el cual se halla sistematizado mediante una aplicación informática que separa la gestión de la evaluación y el control de la calidad. La aplicación de gestión está orientada para la gestión diaria del Hospital donde se instala.

En esta base de datos se define CASO a todo paciente con un tumor diagnosticado cuyo código de comportamiento (5º dígito de la Clasificación Internacional de Enfermedades para Oncología, CIE-O de la OMS en su tercera versión de la Organización Panamericana de la Salud de 2003)⁽⁶³⁾ sea igual o superior a 2. En lo relativo a la relación que éste tiene con el Hospital, se define como CASO a aquel paciente con un tumor que acude al Hospital para su diagnóstico y /o tratamiento total o parcial; y se define como CONTACTO a aquel paciente con un tumor que acude a algún servicio del hospital de forma puntual, sin que existan precedentes y sin que parezca previsible un seguimiento del mismo por parte del Hospital. Los contactos no son registrados.

10.1 Características de la población. Concepto de cáncer de glándulas salivales

Consta de pacientes diagnosticados de tumores malignos de glándulas salivales en el periodo enero de 1990 y 2 Junio de 2011, lo que supone más de 20 años de seguimiento.

El concepto de cáncer de glándulas salivales es aquel que maneja el Registro, y que codifica de acuerdo con la CIE-O de la OMS en su tercera versión de la Organización Panamericana de la Salud de 2003. En esta clasificación los tumores de glándulas salivales se codifican desglosándose en glándula parótida, glándula submandibular, y glándula sublingual, (C07.9, C08.0, C08.1 respectivamente).

11. Variables utilizadas

11.1 Variables proporcionadas por el SIDC

El conjunto de datos que se recogen en el SIDC⁽⁶²⁾ para cada tumor registrado es el siguiente:

- **Datos de filiación:**

Identifican al paciente. Estos datos, no han estado disponibles para poder mantener la confidencialidad de los pacientes del estudio. Además, se incluye el código de la institución, la zona sanitaria, el municipio y provincia de residencia del paciente, provincia de nacimiento, la fecha de nacimiento y fecha de entrada o de registro. Estos últimos si están disponibles.

1. **Sexo:** Hombre o Mujer.

2. **Edad en el momento de diagnóstico**

3. **Código de la institución:** Institución de procedencia:

1 Ayuntamiento Madrid

2 Atención Primaria

3 Atención Especializada Área

4 Otros

280101 Hospital Universitario Gregorio Marañón

280201 Hospital universitario de la Princesa

280209 Hospital del Niño Jesús

280203 Hospital Santa Cristina

280301 Hospital Príncipe de Asturias

280401 Hospital Universitario Ramón y Cajal

280501 Hospital Universitario La Paz

280601 Hospital Puerta de Hierro

280602 Hospital de El Escorial

280701 Hospital Universitario San Carlos

280702 Fundación Jiménez Díaz

280801 Hospital de Móstoles

280802 Fundación Alcorcón
280901 Hospital Severo Ochoa
280902 Hospital de Fuenlabrada
281001 Hospital de Getafe
281101 Hospital 12 de Octubre
281102 Hospital Central de la Defensa
289999 Centros Privados
999999 Centros otras CC.AA
9 Desconocido

4. Zona sanitaria

5. Municipio de residencia

6. Provincia de residencia

7. Provincia de nacimiento

• **Datos del diagnóstico**

1. Fecha del primer diagnóstico

Es la fecha de la primera sospecha o diagnóstico de cáncer por un médico, incluso aunque no sea confirmada histológicamente hasta una fecha posterior o no se llegue a realizar un estudio histológico, pero se mantenga el diagnóstico clínico. Esta fecha se utilizará como fecha de aniversario para el seguimiento del paciente.

2. Diagnóstico y tratamiento en otro centro

Se refiere a todo tipo de diagnóstico previo, desde la sospecha de diagnóstico hasta si se ha producido una confirmación tumoral. En relación al tratamiento, sólo al previo del tumor que se está registrando.

- 1 No
- 2 Diagnosticado pero no tratado
- 3 Diagnosticado y tratado en otro centro
- 9 Sin información

3. Base del diagnóstico de cáncer en otro centro

Recoge la información relativa a la exploración que ha conducido a un diagnóstico tumoral, en un centro no subsidiario del SIDC.

- 0 No
- 1 Clínica solamente
- 2 Investigaciones clínicas (Radiografías, Isótopos, endoscopias)
- 3 Cirugía exploratoria o autopsia sin histología.
- 4 Pruebas bioquímicas o Inmunológicas específicas.
- 5 Citología o Hematología
- 6 Diagnostico histológico en otro centro
- 7 Histología
- 8 Autopsia
- 9 Sin información

4. Fecha de la primera consulta en el centro que informa

5. Fuente de la información

Es el servicio a través del cual se obtiene la información del caso de cáncer que se registra.

- 1 Admisión
- 2 Anatomía patológica
- 3 Otros servicios
- 4 Archivo
- 5 Oncología
- 6 Otros
- 7 Desconocido

6. Base del diagnóstico del centro que informa

Se codifica igual que el ítem de base del diagnóstico de cáncer en otro centro.

- 0 No
- 1 Clínica solamente
- 2 Investigaciones clínicas (Radiografías, Isótopos, endoscopias)
- 3 Cirugía exploratoria o autopsia sin histología.
- 4 Pruebas bioquímicas o Inmunológicas específicas.
- 5 Citología o Hematología
- 6 Diagnostico histológico en otro centro
- 7 Histología
- 8 Autopsia
- 9 Sin información

- **Datos del tumor**

- 1. Codificación topográfica. Localización tumoral**

Se codifica de acuerdo con la CIE-O de la OMS en su tercera versión de la Organización Panamericana de la Salud de 2003.

Los códigos topográficos de la CIE-O tienen cuatro dígitos, la letra C seguida de tres dígitos. El tercero indica localizaciones diferentes, mientras que el cuarto determina las sublocalizaciones.

El término SAI, sin otra especificación (*sine alter indicatio*) o como se conoce en la literatura anglosajona NOS “Not otherwise specified”. Este término se emplea cuando el patólogo o el clínico no especifica más allá de la generalidad, tanto topográfica como después en el caso de la histología.

Así el cáncer de glándulas salivales mayores (glándula parótida, glándula submandibular y glándula sublingual) se codifica como:

- C07.9 Glándula parótida
- C08.0 Glándula submandibular
- C08.1 Glándula sublingual
- C08.8 Sitios contiguos a glándulas salivales

C08.9 Glándulas salivales mayores SAI

2. Lateralidad

Codificará de la siguiente forma, sin embargo se debe recordar que la lateralidad debe ser codificada en todas las sublocalizaciones incluidas en la CIE-O.

- 0 Órgano simple
- 1 Origen del tumor primario en la derecha
- 2 Origen del tumor primario en la izquierda
- 3 Ambos lados afectados, cuya lateralidad del origen desconocida.
Puede referirse al caso un tumor que es clasificado como un tumor primario simple si por ejemplo incluye ambos ovarios afectados simultáneamente, o bien la histología es única, como en el caso del retinoblastoma bilateral o el tumor de Wilms bilateral
- 4 Un solo lado afectado, sin especificar
- 5 Multisistémico
- 6 Tumor de la línea media
- 9 Localización doble, pero sin información acerca de la lateralidad
- 10 Desconocido

3. Codificación morfológica. Histología del tumor

Según la CIE-O, el quinto dígito de esta clasificación es el que representa la conducta del tumor. Consideramos que cuando los tres primeros dígitos de la CIE-O son iguales las histologías también lo son.

Como regla general, se registrarán sólo las neoplasias que tengan un código con un quinto dígito igual o superior a dos. Ver tabla XIII.

Histología del tumor	
Neoplasia maligna	Sarcoma SAI
Carcinoma SAI	Rabdomiosarcoma SAI
Ca de células grandes SAI	Rabdomiosarcoma embrionario SAI
Ca indiferenciado SAI	Tumor mixto malign SAI
Ca anaplásico SAI	Ca. adenoma pleomórfico
Ca. Pleomórfico	Tumor rabdoide maligno
Ca céls pequeñas SAI	Carcinosarcoma SAI
Ca céls escamosas SAI	Mioepitelioma maligno
Ca céls escamosas querat SAI	Linfoma maligno SAI
Carcinoma linfoepitelial	Linfoma no-H SAI
Ca. céls basales SAI	Linfoma H SAI
Adenocarcinoma SAI	Linfoma H celularidad mixta SAI
Adenocarcinoma basocelular	Linfoma B grandes difuso SAI
CAQ	Linfoma folicular SAI
AdCA en poliposis adenomatos de colon	Linfoma folicular GII
Ca neuroendocrino SAI	Linfoma maligno cementoblástico-centrocítico folicular
Ad Ca de céls claras SAI	Linfoma folicular GI
AdCa folicular SAI	Linfoma B de zona marginal SAI
CME	Histiocitosis maligna
AdCa Mucinoso	Sarcoma mieloide
Ca ductal infiltrante SAI	Ca de céls acinosas
Tumor de céls acinosas	Ca epitelial-mioepitelial
Melanoma maligno	

Tabla XIII. Listado de las distintas histologías.

4. Grado de diferenciación

La CIE-O incluye un sexto dígito en su clasificación que recoge el grado de diferenciación celular del tumor. Este ítem también se utiliza en las Leucemias y Linfomas para recoger el inmunofenotipo.

- 1 Grado I. Bien diferenciado
- 2 Grado II. Moderadamente diferenciado, Moderadamente bien diferenciado, diferenciación Intermedia
- 3 Grado III. Pobremente diferenciado, Poco diferenciado
- 4 Grado IV. Indiferenciado, anaplásico

9 Grado X. Desconocido, No realizado, No aplicable

En el caso de las Leucemias y Linfomas, los valores serán:

- 5 Células T
- 6 Células B, Pre-B B- precursor
- 7 Células no T, no B. Null cell
- 8 Células NK. Natural killer
- 9 Tipo celular no determinado, No realizado, No aplicable

5. Extensión tumoral antes del tratamiento

Describe el grado de extensión de la enfermedad en el momento del diagnóstico y/o el primer tratamiento. En la actualidad, el SICD se encuentra en periodo de transformación de sus categorías, para adaptar el estándar determinado por el SEER y el KCR (*Kentucky Cancer Registry*). Sin embargo, nuestras categorías son las vigentes en el momento de estudio:

- 1 “*In Situ*”. Tumor maligno no invasivo.
- 2 Localizado. El tumor está confinado en el órgano de origen.
- 4.0 Regional. SAI. El tumor se ha extendido regionalmente, pero no puede ser determinada o conocida con mayor precisión.
- 4.1 Regional por extensión directa. El tumor se ha extendido por invasión directa a los tejidos adyacentes u órganos inmediatos.
- 4.2 Regional a los ganglios linfáticos. El tumor se extiende a los ganglios regionales de la localización de origen.
- 4.3 Regional por extensión directa y a los ganglios linfáticos. El tumor se extiende utilizando simultáneamente los dos mecanismos anteriores.
- 6 Diseminado. Metástasis a distancia. El tumor ha crecido más allá de los tejidos adyacentes y ha desarrollado un tumor secundario, el tumor metastático. Las Leucemias se codifican en esta categoría.
- 9 Desconocido. No existe suficiente información para determinar la extensión tumoral. También puede ser utilizado en el caso de los primarios desconocidos, si aceptamos que en estos casos no se debe aplicar la estadificación.

Es necesario utilizar esta numeración y no una correlativa, para mantener la compatibilidad con lo propuesto por la OMS, la Union Intenationale Contre le Cancer (UICC) y la International Cancer Patient Data Exchange System (ICPDES).

6. Estadificación tumoral al inicio del tratamiento según el sistema TNM

Se codificará de acuerdo con la Clasificación de la American Joint Comitee on Cancer (AJCC) en su 7ª edición.2010. Ver tabla XIV⁽⁶⁴⁾.

Tumor primario (T): Define la extensión del tumor primario.

TX. El tumor primario no es encontrado

T0. No hay evidencia de tumor primario

Tis. Carcinoma in situ

T1, T2, T3y T4. Extensión local del tumor primario o tamaño

Ganglios linfáticos regionales (N): La ausencia o presencia y la extensión de las metástasis a los ganglios regionales.

NX. Los ganglios regionales no constan o no se extirparon

N0. Ganglios sin afectación

N1, N2 yN3: Aumento del número de ganglios afectados

Metástasis a distancia (M):

MX. La metástasis no es encontrada

M0. No evidencia de metástasis

M1 Metástasis a distancia.

Estadio I	T1	N0	M0
Estadio II	T2	N0	M0
Estadio III	T3	N0	M0
	T1-T3	N1	M0
Estadio IVA	T4a	N0	M0
	T4a	N1	M0
	T1-T4a	N2	M0
Estadio IVB	Cualquier T	N3	M0
	T4b	Cualquier N	M0
Estadio IVC	Cualquier T	Cualquier N	M1

Tabla XIV. Estadificación del sistema TNM. 7ª edición. 2010 ⁽⁶⁴⁾.

Esta clasificación TNM, 7ª edición (2010), encuentra su correspondencia con la anterior (punto 5) ⁽⁶⁴⁾ reflejada en la Tabla XV.

ESTADIO	T	N	M	ESTADIO LRD
Estadio I	T1	N0	M0	Localizado
Estadio II	T2	N0	M0	Localizado
Estadio III	T3	N0	M0	Localizado
	T1-T3	N1	M0	Regional
Estadio IVA	T4a	N0	M0	Localizado
	T4a	N1	M0	Regional
	T1-T4a	N2	M0	Regional
Estadio IVB	Cualquier T	N3	M0	Regional
	T4b	Cualquier N	M0	Regional
Estadio IVC	Cualquier T	Cualquier N	M1	Diseminado

Tabla XV. Estadificación cáncer glándulas salivales mayores: correspondencia entre el sistema de estadificación TNM y el LRD, empleado en el estudio ⁽⁶⁴⁾.

7. Tumores primarios múltiples

La presencia de más de un tumor maligno en el mismo individuo. Según los criterios propuestos por la IARC ⁽⁶⁵⁾ .

1. El reconocimiento de la existencia de dos o más tumores primarios no depende del tiempo de presentación.
2. Cáncer primario es aquel que se origina en una localización o tejido primario, no siendo una extensión, recurrencia o metástasis.
3. Otro tumor primario o múltiple será aquel que presente:
 - a. Igual localización pero diferente histología
 - b. Igual histología pero diferente localización. Pueden ser sincrónicos o no sincrónicos.
 - c. Distinta histología y distinta localización.

Se codificará de acuerdo con los siguientes criterios:

- 1 No
- 2 Si, verdadero
- 3 Segundo tumor clínico
- 4 Dudoso
- 9 Sin especificar o desconocido

El TPM verdadero es aquél con un diagnóstico confirmado con biopsia, mientras que el clínico es aquel en el que falta dicha confirmación.

• **Datos del tratamiento**

4. Tratamiento en otro centro

Se codifica de la siguiente forma:

- 0 No aplicable, sin tratamiento
- 1 Cirugía
- 2 Radioterapia
- 3 Cirugía + Radioterapia
- 4 Quimioterapia
- 5 Cirugía + Quimioterapia
- 6 Radioterapia + Quimioterapia
- 7 Cirugía + Radioterapia + Quimioterapia

- 7 Otras terapias
- 9 Sin información

5. Fecha del primer tratamiento en otro centro

Corresponde a la fecha en la que se inicia el tratamiento anterior.

6. Fecha del primer tratamiento en el centro que informa

7. Tratamiento en el centro que informa

Son cinco variables secuenciales que informan sobre el tratamiento que ha llevado el paciente por su tumor primitivo durante los seis primeros meses después del diagnóstico. No se incluye el tratamiento por recidivas.

- 0 Sin tratamiento
- 1 Cirugía
- 2 Radioterapia
- 3 Trasplante de Médula Ósea (TMO)
- 4 Quimioterapia
- 5 Hormonoterapia
- 6 Inmunoterapia
- 7 Tratamiento paliativo o asintomático
- 8 Otras terapias
- 9 Desconocido o sin información

8. Evolución

Cada aniversario se codifica como variable revisión 1, revisión 2 y así sucesivamente, recogiendo en cada una de ellas información sobre el estado vital del paciente.

- 0 No aplicable
- 1 Vivo, libre de enfermedad
- 2 Vivo, con tumor.
- 3 Vivo, sin otra especificación
- 4 Fallecido
- 8 Sin información
- 9 Desconocido o perdido definitivamente

- **Datos del fallecimiento y supervivencia**

- 1. Fecha de muerte**

- 2. Causa de muerte respecto al tumor**

Registra la causa que ha llevado al paciente a la muerte para poder diferenciar cuando se debe al propio tumor o a otras causas.

Es imprescindible al realizar los cálculos de mortalidad y supervivencia, ya que nos permite seleccionar los casos en los que la muerte se debe exclusivamente al cáncer.

La codificación de la variable es la siguiente:

- 0 No aplicable. Paciente vivo.
- 1 Progresión tumoral
- 2 Complicaciones clínicas
- 3 Toxicidad post-tratamiento
- 4 No relacionada con el tumor
- 9 Desconocida

- 3. Autopsia**

Valora la realización o no de autopsia a los casos. Esta variable es un indicador de la calidad de los datos del registro, pues permite estudiar la concordancia entre los datos clínicos y los hallazgos de los mismos.

Se codifica de la siguiente forma:

- 0 No aplicable. Paciente vivo.
- 1 No realizada
- 2 Si realizada
- 10 Desconocida

- 4. Codificación internacional de la causa de muerte. CIE-9**

La causa de muerte se codifica según la Clasificación Internacional de Enfermedades, de la OMS en su décima revisión (CIE-9). En ella los tumores de glándulas salivales corresponden con los códigos C07 y C08.

5. Fecha del último contacto

Es la fecha en la que se ha tenido la última noticia del paciente, bien por visita al hospital, contacto telefónico, intermediarios o por el fallecimiento, en cuyo caso coincide con la fecha de la muerte. Esta variable es imprescindible para llevar a cabo el análisis de supervivencia.

6. Status

Informa sobre el estado del paciente al último contacto que se establece con él:

- 1 Vivo
- 2 Fallecido
- 3 Sin información

11.2 Variables modificadas/transformadas. Cálculo de nuevas variables

En función de la literatura revisada o de las necesidades del análisis estadístico se han creado y añadido nuevas variables.

1. Edad

Dentro de la variable edad, se han realizado diferentes agrupaciones para facilitar la posterior discusión del estudio. De esta forma obtenemos la variable “edad en quinquenios” y “edad media”.

“Edad en el momento del diagnóstico”

Viene determinada por la fecha de nacimiento del paciente y la fecha del primer diagnóstico.

“Edad en quinquenios”

La población estudiada se ha dividido en 17 grupos de edad, para facilitar su estudio estadístico y realizar estudios comparativos con otros registros.

“Edad media”

A partir de la edad media de la población estudiada, 60 años, se establece un punto de corte en dicha edad, obteniéndose la variable “Edad media” con las categorías “menor de 60” y “Igual o mayor a 60”.

Variable determinada por la observación del análisis estadístico de los datos, Se va a establecer una división a los 60 años, obteniendo dos grupos diferentes, uno para menores de 60 años y otro para igual o mayor a 60 años.

2. Histopatología

La variable histológica que proporciona el SIDC, se agrupó en seis variables, considerando características histológicas comunes:

- 1 Carcinoma de células acinares
- 2 Carcinoma mucoepidermoide
- 3 Carcinoma adenoideo quístico
- 4 Carcinoma ex-adenoma pleomórfico
- 5 Otros carcinomas
- 6 Tumores no epiteliales

3. Número de diagnósticos por trienios

El tiempo total de estudio se dividió en siete periodos, para valorar la evolución del número de diagnósticos: 1990-1992; 1993-1995; 1996-1998; 1999-2001; 2002-2004; 2005-2007 y 2008-2011.

El último periodo realmente corresponde a un cuatrienio, ya que los casos del año 2011 se agruparán con el trienio anterior para poder realizar los tratamientos estadísticos oportunos.

4. Extensión agrupada

Siguiendo el último consenso⁽⁶⁶⁾ hemos unificado los casos "*in situ*", incluyéndolos junto con los localizados. Posteriormente, los casos regionales se agruparon en un único grupo dado que por las características de estos tumores son poco frecuentes e introducían dispersión en el análisis.

Corresponde con una agrupación de las variables en:

1. Localizada
2. Regional
3. Diseminada
4. Desconocida

Posteriormente para facilitar el estudio de la supervivencia se agrupará **“extensión Cox agrupada”** dividiéndose dos variables, Localizado y No localizados (englobando estadio regional y diseminado).

5. Referentes al tratamiento

“Número de tratamientos”

Sintetiza el número de tratamientos diferentes recibido por el paciente.

- 0 Sin tratamiento
- 1 Un tratamiento
- 2 Dos tratamientos
- 3 Tres tratamientos

6. Demora en el tratamiento

Es la diferencia, en días, entre la fecha del diagnóstico y la del inicio del tratamiento.

7. Tumor primario múltiple agrupado

Establece únicamente una división entre la existencia de un segundo tumor o no. Posteriormente se agrupará en si/no.

8. Supervivencia

Es el tiempo en meses, desde la fecha del diagnóstico, hasta la fecha del último contacto con el paciente.

12. Tratamiento estadístico

El análisis de los datos se llevó a cabo con el software estadístico del programa SPSS para Windows versión 15 (*Statistical Package for the Social Sciences, SPSS, Inc. Chicago, Illinois, USA*).

- **ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA**

Se realiza un estudio descriptivo de las diferentes variables sobre nuestra población de 298 casos, con frecuencias absolutas y relativas en tanto por ciento para las variables cualitativas y medias con desviación estándar para las cuantitativas.

- **ESTADÍSTICA ANALÍTICA**

Las relaciones entre las variables cualitativas se llevaron a cabo mediante el análisis de la Chi cuadrado de Pearson o mediante el Test exacto de Fisher si ambas eran dicotómicas.

En casos indicados, se incluyó un análisis de la evolución del número de casos por trienios o edad en quinquenios, en los cuales se realizó mediante la inclusión de una línea de tendencia y su correspondiente R cuadrado. La significación estadística se consideró a nivel de $p < 0,05$.

- **ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA**

La supervivencia se analizó mediante el método de Kaplan y Meier o el método actuarial. Este último nos indica el porcentaje de individuos vivos en un determinado periodo de tiempo, normalmente uno, cinco o diez años. Sin embargo, el método de Kaplan-Meier, utiliza el concepto de probabilidad condicionada, calculando la probabilidad de que, habiendo llegado vivo al final del intervalo “k”, sobreviva también al “k+1”. El producto de estas probabilidades condicionadas sucesivas de cada intervalo, irá proporcionando las tasas acumuladas de supervivencia, desde el comienzo del estudio hasta el final de cada uno de ellos.

Se consideran “casos censurados”, aquellos en los que no se ha producido la muerte y/o en los que no se ha completado el seguimiento a tiempo completo.

La supervivencia es analizada en función de las distintas variables expuestas.

Los resultados se expresaron en porcentajes de supervivencia acumulada al 1º año, 5º año y 10º año, desde la fecha del diagnóstico.

Se obtuvieron las tablas de supervivencia, el tiempo medio de supervivencia en meses, así como las curvas de supervivencia, (función de supervivencia acumulada).

La influencia de las diferentes variables en la supervivencia se analizó mediante el método de Log Rank. Los niveles de significación utilizados fueron del 0,05 y del 0,001.

- **ANÁLISIS DE COX**

Las variables que resultaron estadísticamente significativas en el análisis univariante de Kaplan- Meier, fueron incluidas en el multivariante utilizando el modelo de riesgos proporcionales de Cox.

Mediante este análisis se establece una jerarquía entre los distintos factores pronóstico. La estabilidad del modelo se asegura mediante la introducción de las variables con el sistema de Wald.

Se realizó una codificación de parámetros simples de las variables categóricas referenciándolas a la categoría de mejor supervivencia.

Tanto las variables continuas como las categóricas fueron transformadas en variables “dummy”, estableciéndose los correspondientes puntos de corte, determinándose k-1 niveles, mediante método parcial; en todo momento el nivel de referencia fue el primero. Se consideraron significativos valores de $p \leq 0.05$.

El sistema proporciona todos los pasos, con las variables introducidas en cada uno de ellos hasta que obtiene la ecuación final con las variables significativas (proporciona los coeficientes y sus intervalos de confianza).

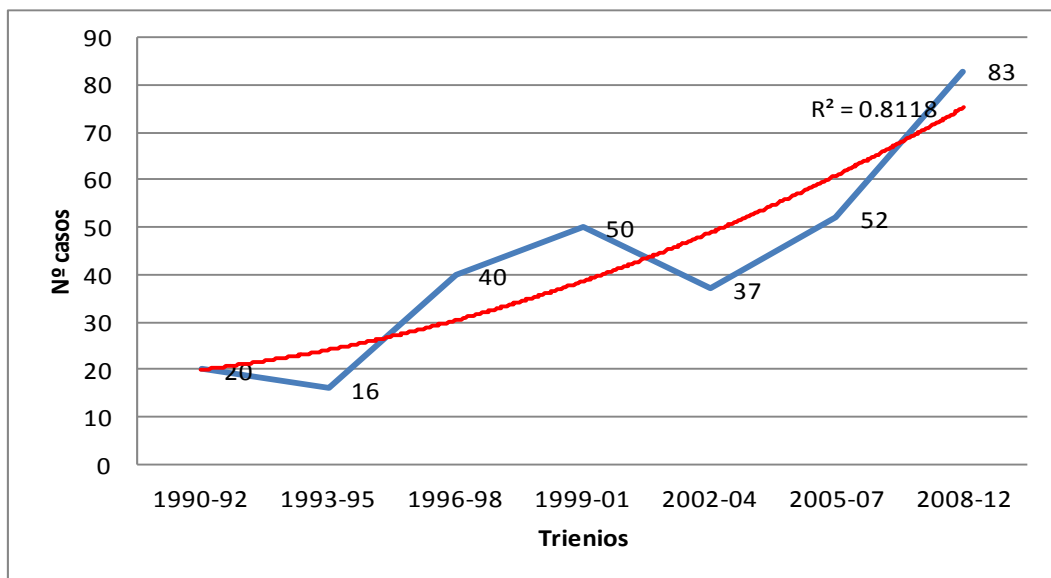
Capítulo IV.RESULTADOS

13. Epidemiología descriptiva de la población

13.1 Características de la población de estudio

La población estudiada estuvo compuesta por 298 pacientes diagnosticados de TMGSM recogido SIDC, entre 1990 y 2011.

El número de pacientes diagnosticados de dichos tumores malignos por trienios fue ascendente tal y como muestra la gráfica 7. Se observó un gran incremento en el periodo 2008-2011, que realmente corresponde a un cuatrienio ya que los 9 casos registrados del 2011 se incluyeron dentro de este periodo.



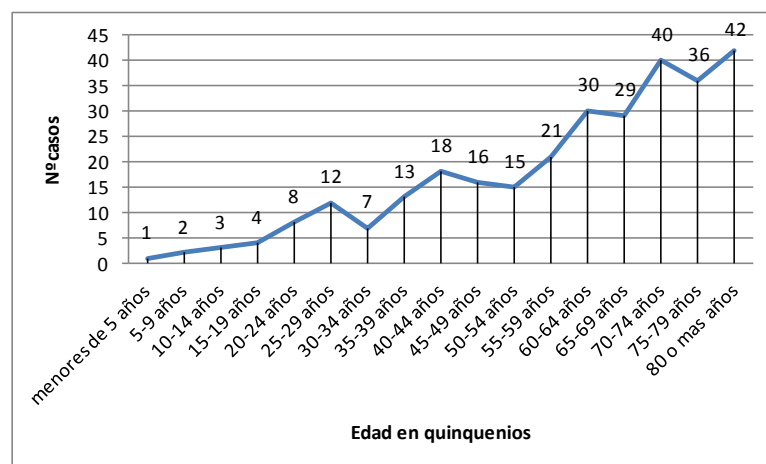
Gráfica 7. Distribución de número de casos a lo largo del estudio y línea de tendencia.

El coeficiente de determinación, R^2 , fue de 0.81 utilizando una línea de tendencia polinómica de orden 2.

13.1.1 Edad

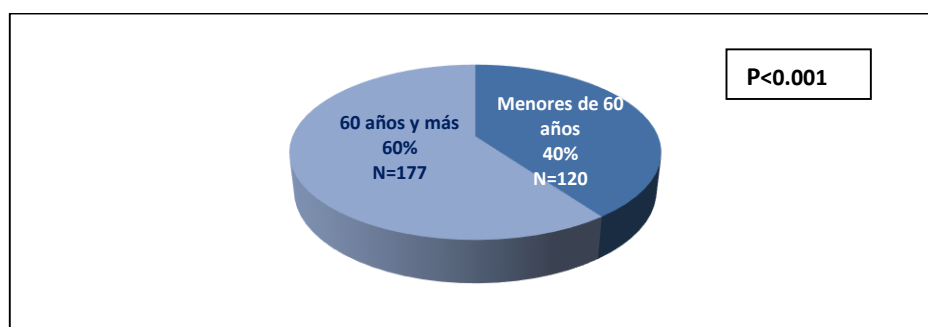
Los pacientes en el momento del diagnóstico tenían edades comprendidas entre los 4 años (4,08 años) y los 94 años (94,24 años), siendo el rango de 90,16 años y la edad media 60,46 años (con una desviación estándar de 19,48).

El mayor número de diagnósticos se llevó a cabo a partir de los 80 años, siendo el grupo de mayores de 80 años aquel con mayor número de casos (14,1% del total). Sin embargo, hay que tener en cuenta que éste es un intervalo abierto (80 o más años). Ver gráfica 8.



Gráfica 8. Frecuencia de diagnósticos por grupos de edad en quinquenios.

Teniendo en cuenta la edad media establecida en 60 años, obtenemos 120 pacientes menores de 60 años (40%) y 177 pacientes mayores o igual a dicha edad (60%) siendo $p < 0.001$. Ver gráfica 9.

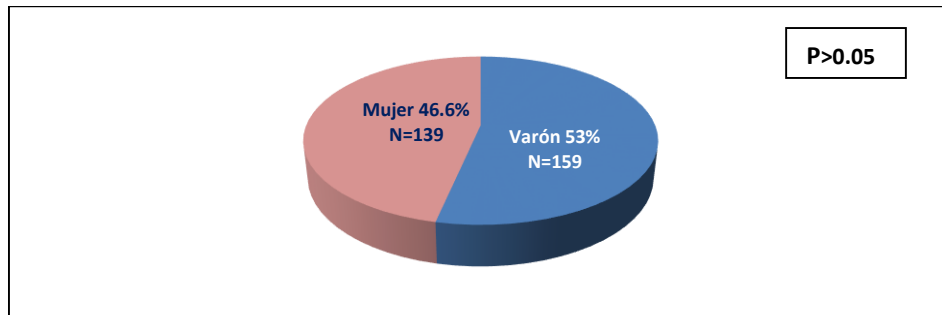


Gráfica 9. Distribución de pacientes mayores y menores de 60 años. (% y N de casos).

13.1.2 Género

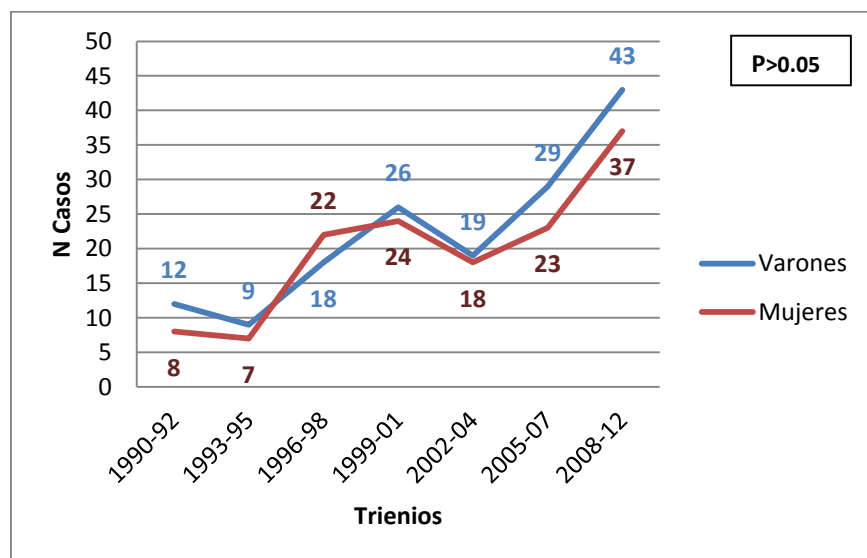
En nuestra serie dichos tumores son más frecuentes en los varones (53,4%) (N=159 casos) que en las mujeres (46,6%) (N=139 casos) (gráfica 10).

La razón de sexo fue de 1.14:1 a favor de los varones.



Gráfica 10. Distribución de pacientes por sexos. (% y N de casos)

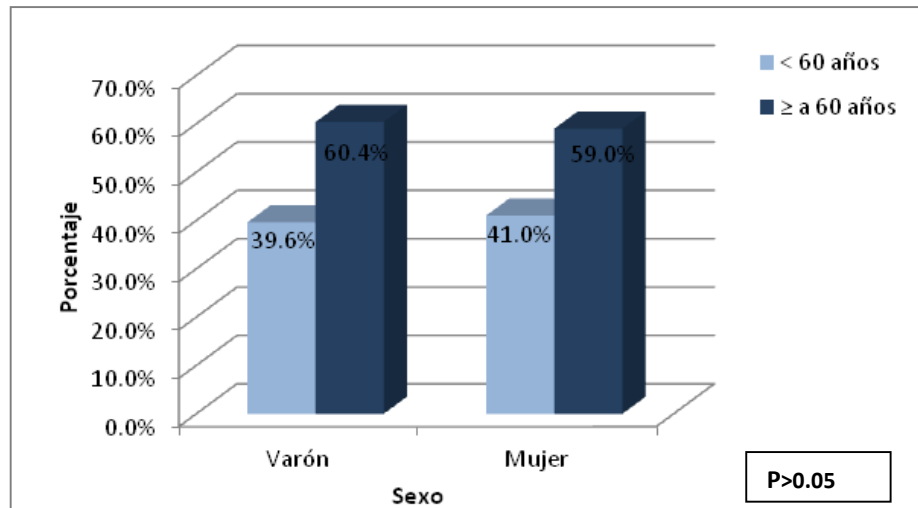
Al estudiar la variación razón de sexo durante los trienios estudiados, la razón a favor de los varones aumentó sobre todo en los dos últimos trienios de estudio (2005-2007 y 2008-2012) (gráfica 11) ($p>0.05$).



Gráfica 11. Distribución de número de casos por sexos a lo largo del estudio.

13.1.3. Edad media y género

El 60% de los TMGSM presentes tanto en varones como en mujeres, son en individuos de 60 y más años (gráfica 12 y tabla XVI).



Gráfica 12. Proporción de mayores y menores de 60 años por cada sexo.

Así mismo, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas, por lo que la razón de sexo en ambos grupos fue similar ($p > 0.05$).

			P>0.05
Edad media (N y %)	Varón	Mujer	Ratio
Menores de 60 años	63(52.50%)	57(47.50%)	1.1:1
60 años y más	96(53.90%)	82(46.10%)	1.2:1

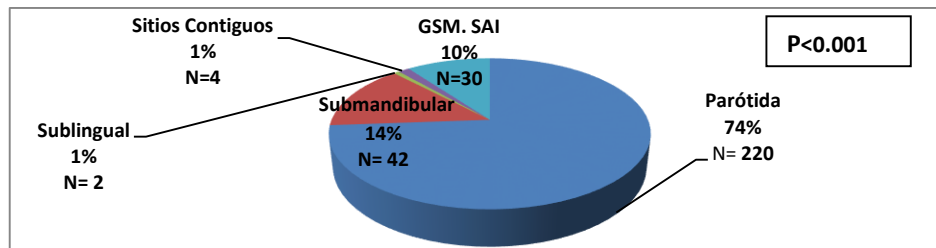
Tabla XVI. Distribución y razón de sexo en mayores y menores de 60 años (N y porcentajes)

14. Datos del tumor

14.1. Localización tumoral

La localización más frecuente para asentar un TMGSM fue la glándula parótida con el 73.8% de la población ($p < 0.001$).

El segundo lugar más afectado fue la glándula submandibular (14.1%), seguida del grupo de glándulas salivales mayores SAI (10.1%), tumores en sitios contiguos (1.3%) y finalmente la glándula sublingual con el 0.7%, datos mostrados por la gráfica 13.

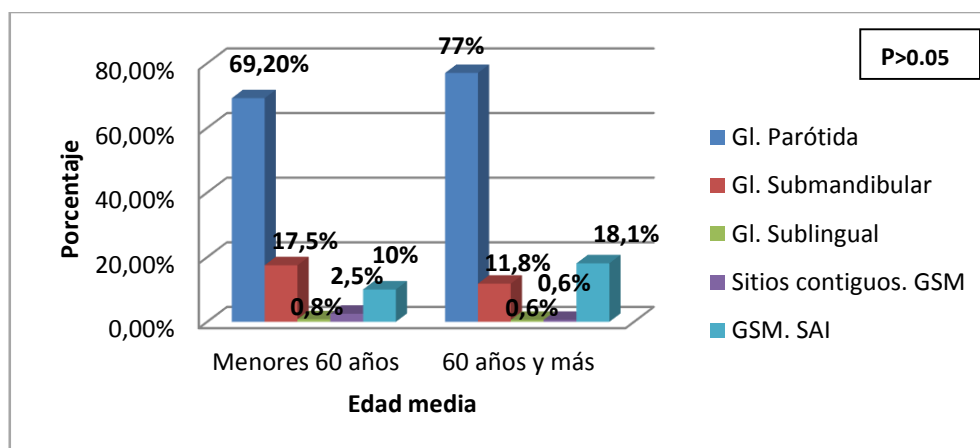


Gráfica 13. Distribución de porcentajes y frecuencias en cada localización.

14.1.1. Localización tumoral y edad media

Distribución de la localización en mayores y menores de 60 años

La localización más frecuente para ambos grupos etarios fue la parótida, seguida de la glándula submandibular y los “sitios contiguos a GSM”. Esta distribución es independiente del grupo etario al que pertenezca el tumor ($p>0.05$). Ver gráfica 14.



Gráfica 14. Distribución en % de la localización según los grupos etarios.

Distribución de los grupos etarios en cada localización tumoral

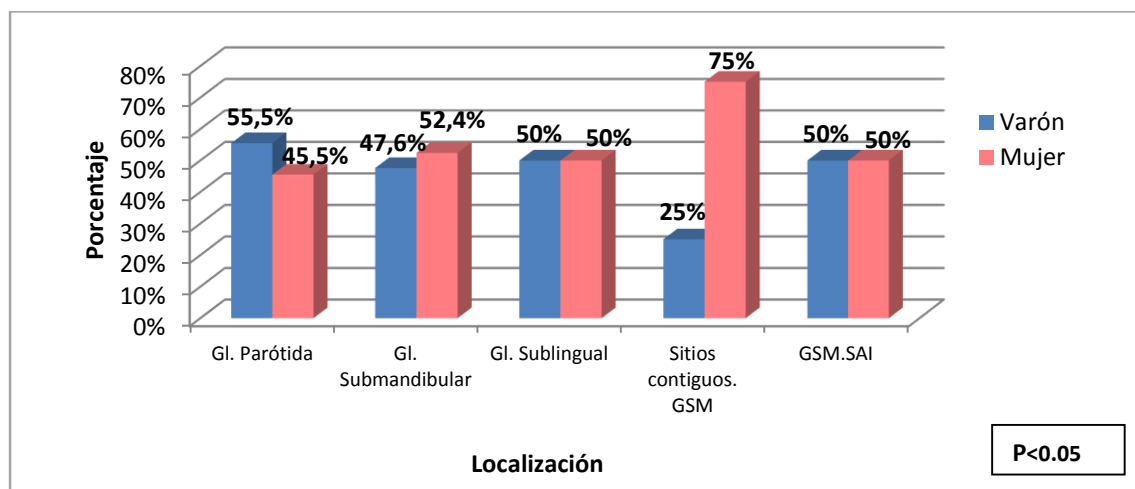
En la tabla XVII observamos que el 62.3% de todos los tumores de parótida se registraron en pacientes de 60 años o más. Sin embargo, esta distribución fue equitativa para las localizaciones de glándula submandibular y sublingual. Por el contrario, la localización de “sitios contiguos” presentó una mayor frecuencia de aparición en menores de 60 años.

P>0.05			
Localización / edad media	< 60 años	≥ 60 años	Total
Glándula parótida	83 (37, 7 %)	137 (62,3%)	220 (100%)
Glándula submandibular	21 (50%)	21 (50%)	42 (100%)
Glándula sublingual	1 (50%)	1 (50%)	2 (100%)
Sitios contiguos. GSM	3 (75%)	1 (25%)	4 (100%)
GSM. SAI	12 (40%)	18 (60%)	30 (100%)

Tabla XVII. Distribución de mayores y menores de 60 años en cada localización tumoral.

14.1.2. Localización y sexo

La razón de sexo fue similar en cada localización. Cabe destacar que en los tumores en glándula parótida fueron ligeramente más frecuentes en varones, con un 55,5%. Mientras que los tumores de glándula submandibular (52.4%) y “sitios contiguos a glándulas” (75%) lo fueron en mujeres (gráfica 15).



Gráfica 15. Distribución de sexos en cada localización.

La razón de sexo fue equitativa en la localizaciones glándula sublingual y glándulas salivales mayores SAI, siendo estas diferencias estadísticamente significativas ($p<0.05$).

14.2. Histología

Teniendo en cuenta la clasificación de la CIE-O, tal y como podemos observar en la tabla inferior (Tabla XVIII), los carcinomas de células escamosas SAI y el CME) representaron el grupo más numeroso, siendo el 18.5% de la población con 55 casos el primero y el 14.4% de la población (43 casos) el segundo.

El siguiente tipo histopatológico, lo constituyó el CAQ (37 casos, 12.4%, Tabla XVIII), seguido del adenocarcinoma (27 casos, 9.1%, Tabla XVIII) y CCA con 22 casos, representando el 7.4%.

Cabe destacar en nuestra población la presencia de casos aislados de distintos tipos de linfomas (linfomas Hodgkin, no Hodgkin, linfoma folicular GI o GII, B grandes difuso, Hodgkin de celularidad mixta, B grandes difuso, maligno cementoblástico- cementocítico, B de zona marginal, histiocitosis maligna, sarcoma mielóide, etc.)

También encontramos tumores de origen conectivo como es el caso del melanoma maligno (0.3%), del tumor rabdoide maligno, del rabdomiosarcoma o del rabdomiosarcoma embrionario, constituyendo el 0.3% del total registrado.

Histopatología del tumor	Frecuencia	Porcentaje (%)
Neoplasia maligna	2	0.7
Carcinoma SAI	19	6.4
Ca de células grandes SAI	1	0.3
Ca indiferenciado SAI	4	1.3
Ca anaplásico SAI	1	0.3
Ca. Pleomórfico	1	0.3
Ca céls pequeñas SAI	4	1.3
Ca céls escamosas SAI	55	18.5
Ca céls escamosas querat SAI	3	1.0
Carcinoma linfoepitelial	1	0.3
Ca. céls basales SAI	1	0.3
Adenocarcinoma SAI	27	9.1
Adenocarcinoma basocelular	1	0.3
CAQ	37	12.4
AdCa en poliposis adenomatos de colon	1	0.3
Ca neuroendocrino SAI	1	0.3
Ad Ca de céls claras SAI	4	1.3
AdCa folicular SAI	1	0.3
CME	43	14.4
AdCa Mucinoso	2	0.7
Ca ductal infiltrante SAI	1	0.3
Tumor de céls acinosas	1	0.3
Ca de céls acinosas	22	7.4
Ca epitelial-mioepitelial	6	2.0
Melanoma maligno	1	0.3
Sarcoma SAI	1	0.3
Rabdomiosarcoma SAI	1	0.3
Rabdomiosarcoma embrionario SAI	1	0.3
Tumor mixto malign SAI	10	3.4
Ca. adenoma pleomórfico	4	1.3
Tumor rabdoide maligno	1	0.3
Carcinosarcoma SAI	1	0.3
Mioepitelioma maligno	3	1.0
Linfoma maligno SAI	7	2.3
Linfoma no-H SAI	8	2.7

Tabla XVIII. Distribución de casos según tipo histopatológico CIE-03. (Número de casos(N) y porcentaje).

- Histología agrupada**

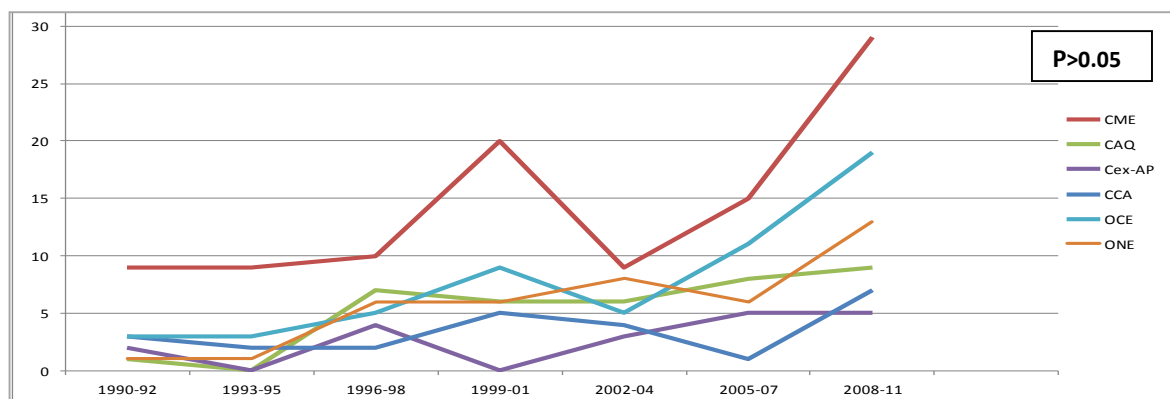
Agrupando todos los casos según sus características histopatológicas comunes (Tabla XIX), el grupo de los CME fue el más frecuente con 101 casos (33,9%), el segundo en frecuencia fue el grupo de otros carcinomas epiteliales (OCE) con 55 casos (18,5%), este grupo corresponde con el de mayor heterogeneidad dentro de los tumores epiteliales. En tercer lugar, nos encontramos con el grupo de los tumores de origen no epitelial (ONE) (41 casos), con un número de casos ligeramente inferior se encontró el CAQ (37 casos). En quinto lugar estuvo el grupo carcinoma de células acinares (24 casos) y finalmente el tumor menos frecuente con 19 casos fue el CexAP.

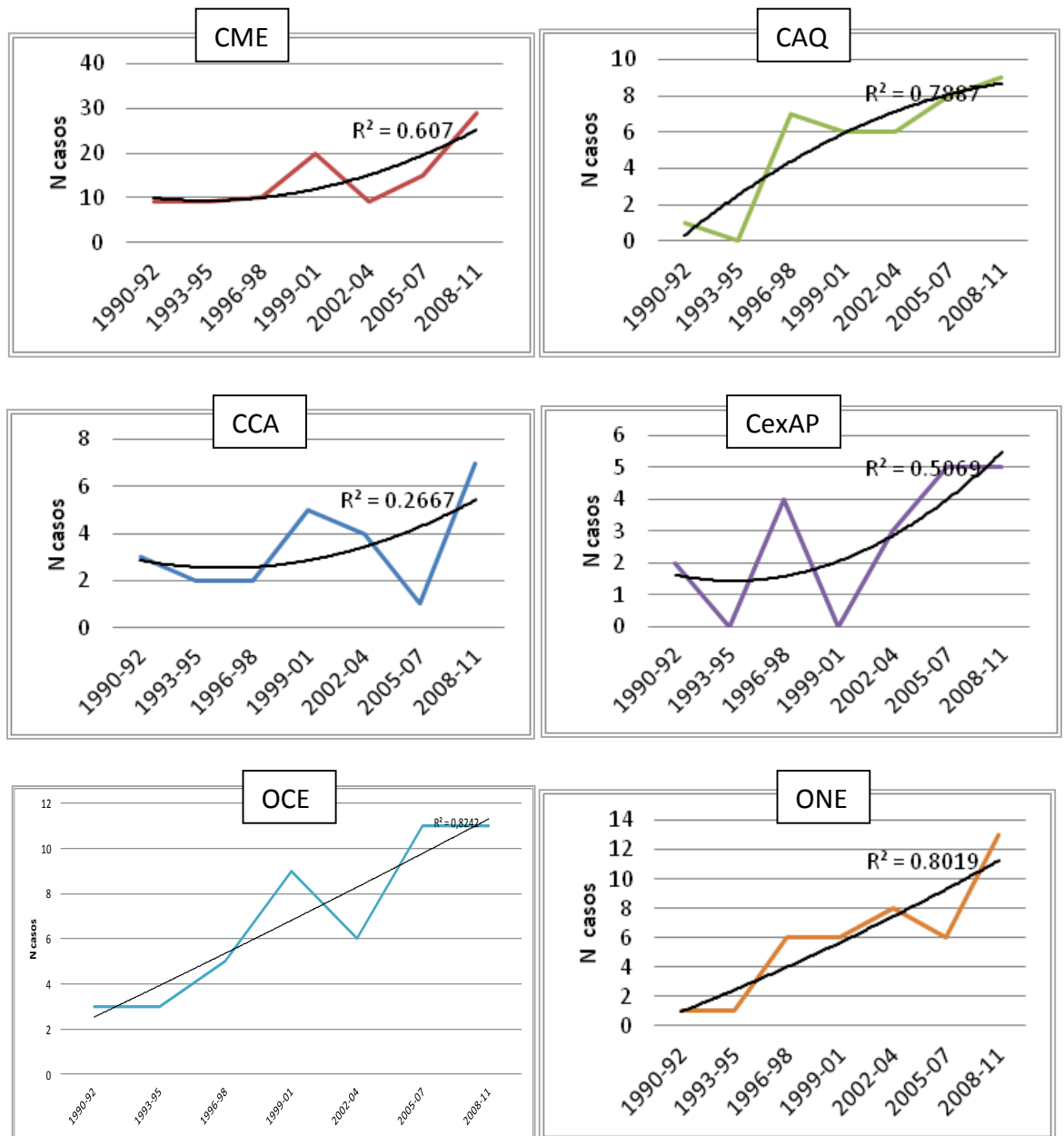
Histopatología	Frecuencia	Porcentaje (%)
CME	101	33.9%
CAQ	37	12.4 %
C ex AP	19	6.4%
CCA	24	8.1%
OCE	55	18.5%
ONE	41	13.8%

Tabla XIX. Distribución de casos por histopatologías agrupadas. (Número de casos(N) y porcentaje).

- Evolución por trienios del número de diagnósticos según su histopatología**

La distribución de los tumores a lo largo de los trienios del estudio muestra una tendencia ascendente en todos los grupos tumorales (Gráficas 16).





Gráficas 16 . Gráfica conjunta (*) y desglose (**).Evolución del número de diagnósticos a lo largo del estudio por grupos histológicos y R².

14.2.1. Histopatología y Edad media

- Distribución de grupos histopatológicos en cada grupo de edad**

El CME se mostró como el más frecuente en ambos grupos de edad y de forma significativa entre los de 60 o más años (44.2% frente al 25% en menores de 60) ($p < 0.001$). Para los ≥ 60 años, tras el CME, el siguiente en frecuencia fue el OCE, quedando el CAQ

relegado a una cuarta posición. Por otro lado, para los <60 años, tras el CME el siguiente tumor en frecuencia fue el CAQ con un 20.7% de los casos (Ver tabla XX).

P<0.001

Edad/ histopatología	CME	CAQ	CexAP	CCA	OCE	ONE	Total
Menores de 60 años	28 (25 %)	23 (20,5%)	7 (6,3%)	15 (13,4%)	18 (16,1%)	21 (18,8%)	112 (100%)
60 años y más	73 (44,2%)	14(8,5%)	12 (7,3%)	9 (5,5%)	37 (22,4%)	20 (12,1%)	165 (100%)

Tabla XX. Distribución de grupos histológicos en cada grupo de edad.

- Distribución de los grupos de edades en cada tipo histopatológico**

Estas diferencias se marcan más claramente al analizar la proporción de menores y mayores de 60 años dentro de cada tipo histopatológico, de tal forma que el 72.3% de los CME se registran en ≥60 años, al igual que el 63.2% de los adenomas pleomórficos y el 67.3% de los O.C.E.

Por el contrario, el 62.5% de los CCA y el 62.2% de los CAQ fueron diagnosticados en menores de 60 años. (p<0.001). La proporción de mayores y menores en el grupo ONE fue equitativa (21casos vs 20 casos) (tabla XXI).

P<0.001

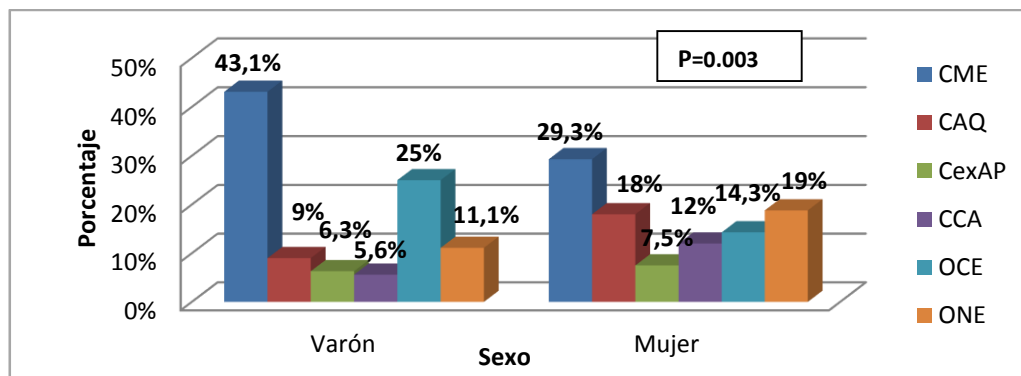
Histopatología /edad media	< 60 años	> 60 años	TOTAL
CME	28 (27,7%)	73 (72,3%)	101 (100%)
CAQ	23 (62,2%)	14 (37,8%)	37 (100%)
CexAP	7 (36,8%)	12 (63,2%)	19 (100%)
CCA	15(62,5%)	9 (37,5%)	24 (100%)
OCE	18 (32,7%)	37(67,3%)	55 (100%)
ONE	21 (51,2%)	20 (48,8%)	41 100%

Tabla XXI. Distribución de los grupos de edades según los distintos tipos histopatológicos.

14.2.2. Histopatología y Sexo

- Distribución de los tipos histopatológicos en cada sexo**

En ambos sexos, el tumor más frecuente tal y como observamos en el gráfico inferior (Gráfico 17) fue el CME. Para los varones supuso el 43.1 % de todos los TMGSM y en mujeres el 29.3% siendo esta asociación estadísticamente significativa (p=0.003).



Gráfica 17. Distribución de histologías en cada sexo.

- Distribución de sexos en cada tipo histopatológico**

Por otro lado, cuando analizamos la razón de sexos en cada tumor de forma independiente podemos observar como el CME y OCE fueron más frecuentes en varones con un 61.4% y 65.5% respectivamente. La razón de sexo fue prácticamente equitativa en el CexAP y favorable a la mujer para CCA y CAQ. ($p=0.003$). Ver tabla XXII.

				P=0.003
Histología/sexo	Varón	Mujer	Razón	TOTAL
CME	62(61.4%)	39(38.6%)	1:0.63	101(100%)
CAQ	13(35.1%)	24(64.9%)	1:1.85	37(100%)
CexAP	9(47.4%)	10(52.6%)	1:1.11	19(100%)
CCA	8 (33.3%)	16(66.7%)	1:2	24(100%)
OCE	36(65.5%)	19(34.3%)	1:0.53	55(100%)
ONE	16(39%)	25(61%)	1:1.56	41(100%)

Tabla XXII. Distribución de sexos en cada tipo histopatológico.

14.2.3. Histopatología y localización

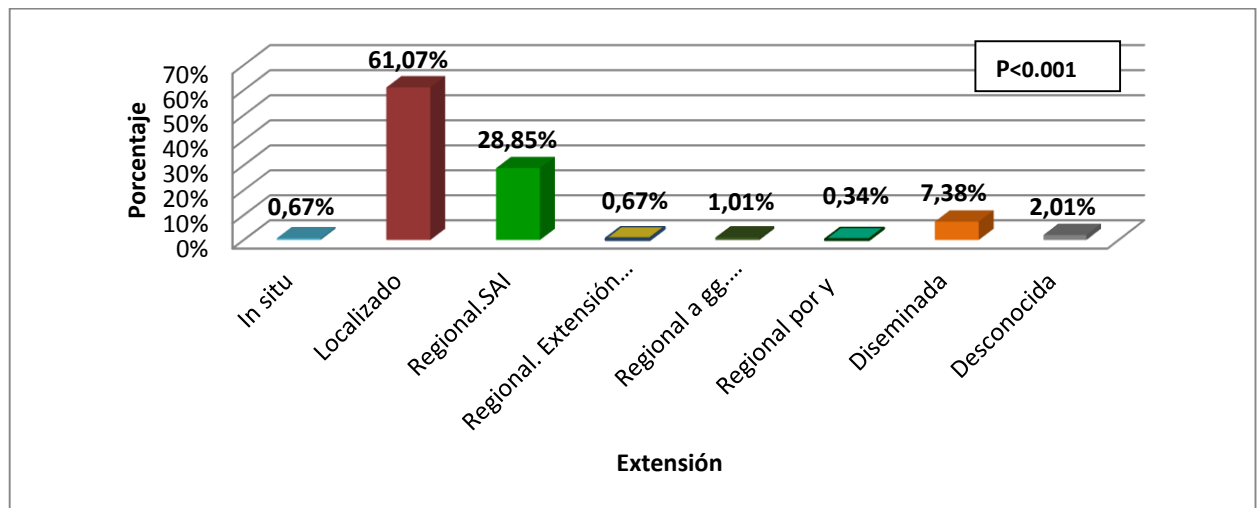
El tumor más frecuente en parótida fue el CME con un 40.2%, mientras que en la glándula submandibular el tumor más frecuente fue el CAQ con un 30.8% de todos los tumores de esta glándula, existiendo diferencias estadísticamente significativa ($p<0.001$). En el grupo de "Sitios contiguos a glándulas salivales" el 50% de los tumores en dicha localización fueron CAQ (tabla XXIII).

Localización/Histopatología	CME	CAQ	CexAP	CCA	O.C.E	O.N.E	Total
Gl. Parótida	82(40.2%)	16(7.8%)	13(6.4%)	21(10.3%)	43(21.1%)	29(14.2%)	204(100%)
Gl. Submandibular	10(25.6%)	12(30.8%)	0(0%)	2(5.1%)	6(15.4%)	9(23.1%)	39(100%)
Gl. Sublingual	0(0%)	1(50%)	1(50%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	2(100%)
Sitios contiguos .GSM	1(25%)	2(50%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	1(25%)	4(100%)
GSM. SAI	8(28.6%)	6(21.4%)	5(17.9%)	1(3.6%)	6(21.4%)	2(7.1%)	28(100%)

Tabla XXIII. Distribución del tipo histopatológico según la localización.

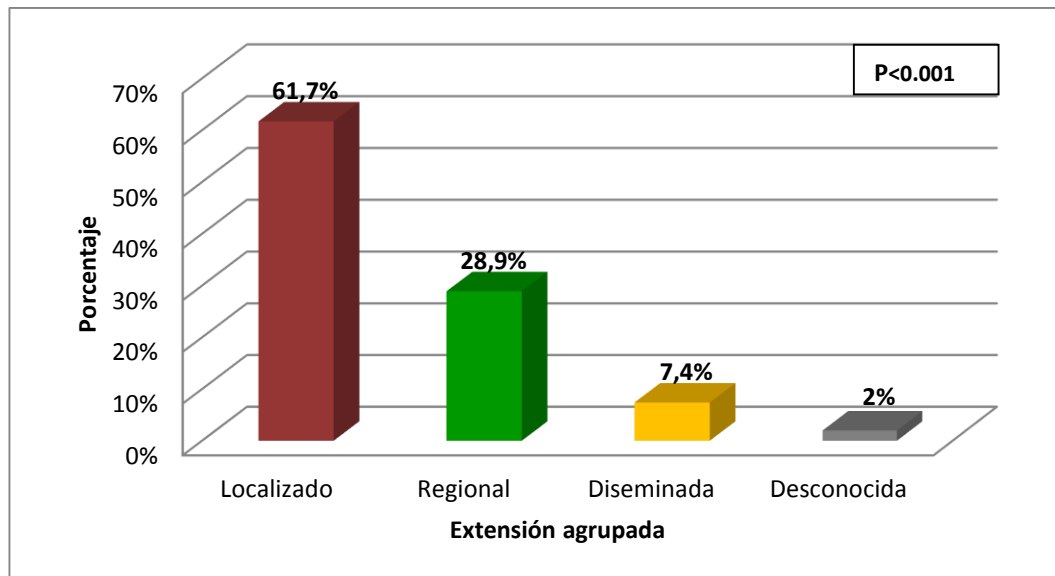
14.3. Extensión

La distribución de frecuencias de la variable extensión original del registro fue: (gráfica 18).



Gráfica 18. Distribución de porcentajes del estadio detallado al diagnóstico.

Tras la agrupación de la variable extensión en cuatro grupos diferentes obtenemos según podemos observar en la gráfica 19, el 61,7% de la población (184 casos) presentó un tumor localizado en el momento del diagnóstico, 86 casos presentaron extensión regional siendo el 28.9% de la población. La lesión tumoral ya se encontró diseminada en 22 casos (7.4%).



Gráfica 19. Distribución de porcentajes del estadio detallado y agrupado al diagnóstico.

14.3.1. Extensión y edad media

La edad media no afectó a la distribución de la extensión. ($p > 0.05$). La extensión más frecuente para ambos grupos etarios fue la forma localizada, seguida de la forma regional y diseminada (tabla XXIV).

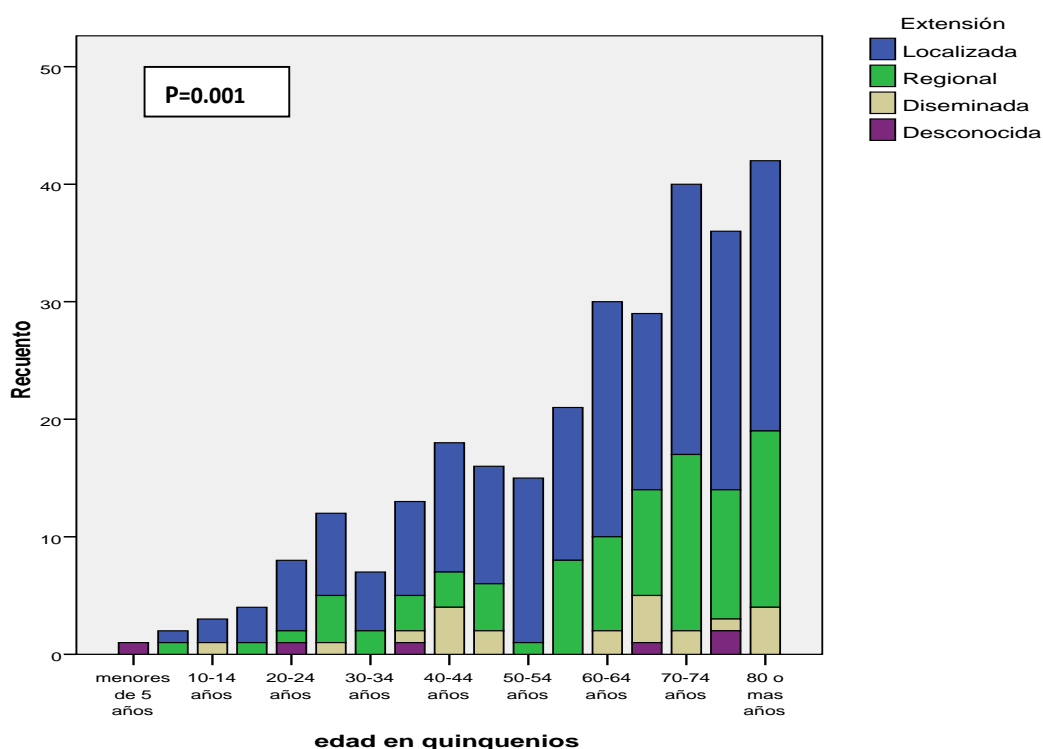
	Localizada	Regional	Diseminada	Desconocida	Total
< 60 años	80 (66,7%)	28 (23,3%)	9 (7,5%)	3 (2,5%)	120 (100%)
> 60 años	104 (58,4%)	58 (32,6%)	13 (7,3%)	3 (1,7%)	178 (100%)

Tabla XXIV. Distribución de la extensión tumoral en cada grupo etario.

- Extensión y edad media en quinquenios**

Sin embargo, cuando relacionamos la extensión con la edad en quinquenios, sí obtenemos diferencias significativa ($p = 0,001$). De tal forma, cuando analizamos la distribución dentro de cada estadio observamos que en la forma localizada, el número de casos aumenta de forma progresiva con la edad. Sin embargo, en los casos regionales es a partir de los 60 años que se observa un aumento marcado ($p=0.001$).

La forma diseminada, al contrario que la forma localizada y regional, no presenta un aumento progresivo si no que se distribuye de forma irregular. Ver gráfica 20.



Gráfica 20. Distribución de los grupos de edades en quinquenios según las distintas extensiones.

14.3.2. Extensión y sexo

El sexo no condicionó cambios en la distribución de la extensión al diagnóstico ($p>0.05$). De igual forma, no hay diferencias en la razón de sexo para cada estadio a excepción de los casos regionales donde la razón fue más favorable a los varones (1.46:1) (tabla XXV).

P>0.05				
Extensión/sexo	Varón	Mujer	Razón	TOTAL
Localizada	94 (51.5%)	90 (48.9%)	1.04:1	184 (100%)
Regional	51 (59.3%)	35 (40.7%)	1.46:1	86 (100%)
Diseminada	11(50%)	11 (50%)	1:1	22 (100%)
Desconocida	3 (50%)	3 (50%)	1:1	6 (100%)

Tabla XXV. Distribución de sexos según extensión agrupada.

14.3.3. Extensión y localización

La localización no afectó al estadio en el que se diagnostica el tumor ($p > 0.05$) (tabla XXVI).

$P > 0.05$

Extensión /localización	Parótida	Submandibular	Sublingual	Contiguo.GSM	GSM. SAI	TOTAL
Localizada	132 (71.7%)	29(15.8%)	1(0.5%)	4(2.2%)	18(9.8%)	184(100%)
Regional	67(77.9%)	8(9.3%)	1(1.2%)	0(0%)	10(11.6%)	86(100%)
Diseminada	16(72.7%)	4(18.2%)	0(0%)	0(0%)	2(9.1%)	22(100%)
Desconocida	5(83.3%)	1(16.7%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	6(100%)

Tabla XXVI. Distribución de las localizaciones en cada a extensión tumoral.

14.3.4. Extensión e histología

El CME fue la histopatología más frecuente en las formas localizadas y sobre todo regional con un 29.2% y 57.3% respectivamente. Cabe así mismo, destacar el alto porcentaje del ONE en las formas diseminadas (50%), registrándose únicamente, a parte de éste, histología de CME (27.8%), CAQ (5.6%) y de otros carcinomas (16.7%). Véase tabla XXVII.

$P < 0.001$

Extensión/ Histopatología	CME	CAQ	CexAP	CCA	O.C.E	O.N.E	TOTAL
Localizada	50(29.2%)	30(17.5%)	14(8.2%)	18 (10.5%)	35 (20.5%)	24(14%)	171(100%)
Regional	43(52.4%)	5(6.1%)	5(6.1%)	6(7.3%)	16 (19.5%)	7(8.5%)	75(100%)
Diseminada	5(27.8%)	1(5.6%)	0(0%)	0(0%)	3 (16.7%)	9(50%)	20(100%)
Desconocida	3(50%)	1(16.7%)	0(0%)	0(0%)	1(16.7%)	1(16.7%)	5(100%)

Tabla XXVII. Distribución del tipo histopatológico tumoral según la extensión.

En cada tipo histológico la extensión localizada es la forma más frecuente de aparición. Sin embargo, el total de los CME se reparte de forma similar entre la forma localizada o regional (49.5% y 42.6%). El grupo ONE, presenta un menor número de formas localizadas, y un aumento de las formas diseminadas (24 casos y 9 casos respectivamente), siendo estas diferencias estadísticamente significativas con $p < 0.001$ (tabla XXVIII).

P<0.001

Histopatología /Extensión	Localizada	Regional	Diseminada	Desconocida	TOTAL
CME	50(49.5)	43(42.6%)	5(5%)	3(3%)	101(100%)
CAQ	30(81.1%)	5(13.5%)	1(2.7%)	1(2.7%)	37(100%)
CexAP	14(73.7%)	5(26.3%)	0(0%)	0(0%)	19(100%)
CCA	18(75%)	6(25%)	0 (0%)	0 (0%)	24(100%)
OCE	35(63.6%)	16(29.1%)	3(5.5%)	1(1.8%)	55(100%)
ONE	24(58.5%)	7(17.1%)	9(22%)	1(2.4%)	41(100%)

Tabla XXVIII. Distribución de la extensión según la histología tumoral.

15. Datos del tratamiento

15.1. Tratamiento aplicado

El tratamiento más utilizado fue la cirugía con un porcentaje del 47.32%, seguido de una combinación de cirugía y radioterapia, 33.58%, estos datos se muestran en la tabla XXIX. En menor número de casos se encontraron otras terapias alternativas como inmunoterapia, hormonoterapia con un 17.75% y finalmente la combinación de cirugía y quimioterapia con un 6.38%.

P>0.05

Tratamiento	Cx	Cx+ Rx	Cx + Qx	Otras terapias	Total
N	141	100	19	38	298
Porcentaje (%)	47.32	33.56	6.36	12.75	100

Tabla XXIX. Distribución de porcentajes y número de casos en cada tratamiento aplicado

- **Número de tratamientos**

En la mayoría de los casos el tratamiento fue único (monoterapia) o doble (biterapia). Por otro lado la triple, se aplicó en un porcentaje mucho menor (5.7%). Ver tabla XXX.

P>0.05

N de tratamientos	N	Porcentaje (%)
Sin tratamiento	9	3
Un solo tratamiento	146	49
Dos tratamientos	126	42.3
Tres tratamientos	17	5.7
Total	29	100

Tabla XXX. Número de tratamientos aplicados a los pacientes

15.1.1. Tratamiento y edad media

La edad media no influyó en la elección del tipo de tratamiento, no obteniéndose diferencias ($p > 0.05$). Ver tabla XXXI.

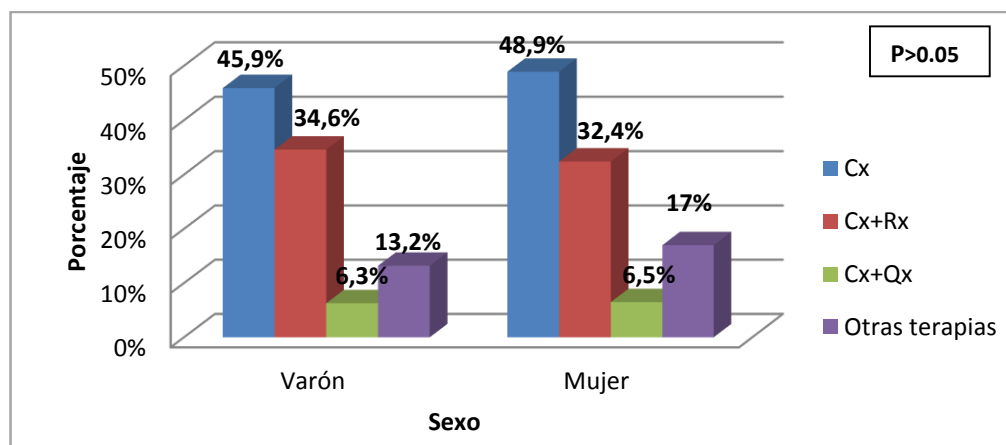
P>0.05

Tratamiento / edad media	< 60 años	> 60 años	TOTAL
Cx	60 (42, 6%)	81 (57, 4%)	141 (100%)
Cx + Rx	36 (36%)	64 (64%)	100 (100 %)
Cx + Qx	6 (31, 6%)	13 (68,4%)	19 (100%)
Otras terapias	18 (47,4%)	20 (52,6%)	38 (100%)

Tabla XXXI. Distribución de edades según las distintas terapéuticas.

15.1.2. Tratamiento y sexo

El género no condicionó la terapia indicada ($p > 0.05$) entre las dos variables. El orden de preferencia entre los distintos tratamientos fue el mismo en ambos sexos. La gráfica 30 nos muestra como en primer lugar se encuentra la cirugía, seguido de la cirugía + radioterapia, en tercer lugar se encuentran las otras terapias alternativas y finalmente la cirugía asociada a quimioterapia (gráfica 21).



Gráfica 21. Distribución del tipo de tratamiento en varones y mujeres.

15.1.3. Tratamiento y localización tumoral

La localización no influyó en la selección del tipo de tratamiento, observándose un esquema igual que en las variables anteriores. ($p > 0.05$). Únicamente la localización “sitios contiguos a GSM” presenta un aumento en la frecuencia (75%) para el tratamiento quirúrgico (tabla XXXII).

P>0.05					
Localización / Tratamiento	CX	Cx+ Rx	Cx + Qx	Otras terapias	TOTAL
Parótida	103(46.8%)	78(35.5%)	12(5.5%)	27(12.3%)	220(100%)
Submandibular	18(42.9%)	13(31%)	5(11.9%)	6(14.3%)	42(100%)
Sublingual	1(50%)	1(50%)	0(0%)	0(0%)	2(100%)
Contiguos. GSM	3(75%)	0(0%)	0 (0%)	1 (25%)	4(100%)
GSM. SAI	16(53.3%)	8(26.7%)	2(6.7%)	4(13.3%)	30(100%)

Tabla XXXII. Distribución de los distintos tipos de tratamiento en cada localización tumoral.

15.1.4. Tratamiento e histología

El tratamiento de elección más frecuente para todos las histopatologías como podemos ver en la tabla XXXIII fue la cirugía, seguida de cirugía más radioterapia y en tercer lugar otras terapias. Sin embargo, en el CAQ, la biterapia de cirugía asociada a radioterapia se equipara al tratamiento quirúrgico único como tratamiento de elección (43.2% respectivamente para el CAQ). Cabe reseñar la menor aplicación de tratamiento quirúrgico

(31.9%) y un aumento de la quimioterapia asociada a cirugía (22%) en el grupo histopatológico ONE ($p<0.001$).

P<0.001					
Histopatología / Tratamiento	CX	Cx+ Rx	Cx+ Qx	Otras terapias	TOTAL
CME	51(50.5%)	32(31.7%)	6(5.9%)	12(11.9%)	101(100%)
CAQ	16(43.2%)	16(43.2%)	1(2.7%)	4(10.8%)	37(100%)
CexAP	12(63.2%)	6(31.6%)	0(0%)	1(5.3%)	19(100%)
CCA	15(62.5%)	8(33.3%)	0 (0%)	1 (4.2%)	24(100%)
OCE	22(40%)	23(41.8%)	2(3.6%)	8(14.5%)	55(100%)
ONE	13(31.9%)	9(22%)	10(24.4%)	9(22%)	41(100%)

Tabla XXXIII. Distribución de los distintos tratamientos en cada grupo histológico.

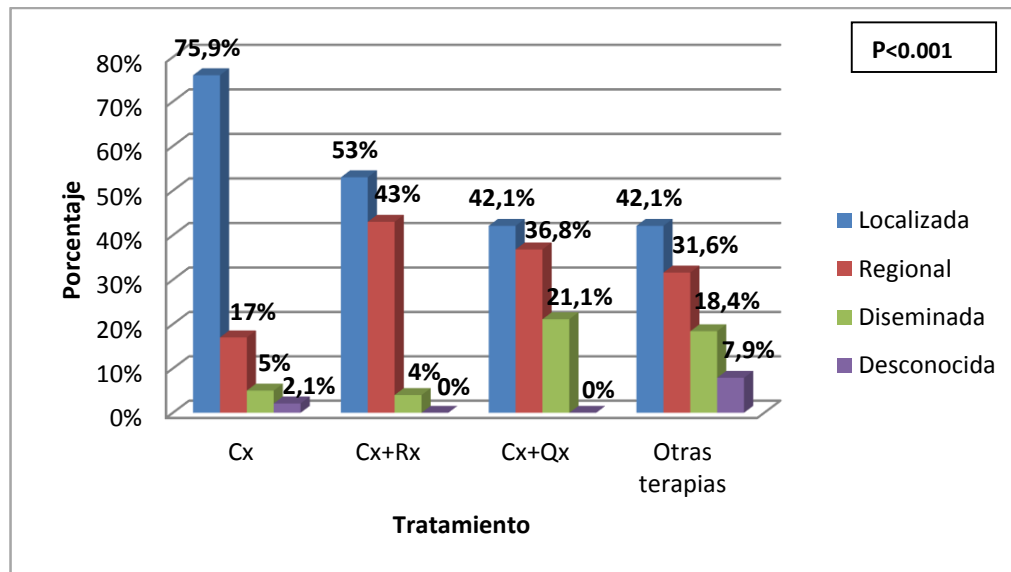
15.1.5. Tratamiento y extensión tumoral agrupada

Se observó que a medida que aumenta la extensión los tratamientos quirúrgicos disminuyeron. Por el contrario, las otras terapias aumentaron a medida que aumentó la extensión ($p<0.001$). Ver tabla XXXIV.

P<0.001					
Extensión / Tratamiento	Cx	Cx + Rx	Cx + Qx	Otras terapias	Total
Localizada	107 (58,2%)	53 (28.8%)	8 (4,3%)	16 (8,7%)	184 (100%)
Regional	24 (27,9%)	43 (50%)	7 (8,1%)	12 (14%)	86 (100%)
Diseminada	7 (31,8%)	4 (18,2%)	4 (18,2%)	7 (31,8%)	22 (100%)
Desconocida	3 (50%)	0 (0%)	0 (0%)	3 (50%)	6 (100%)

Tabla XXXIV. Distribución de las distintas alternativas terapéuticas en cada extensión tumoral.

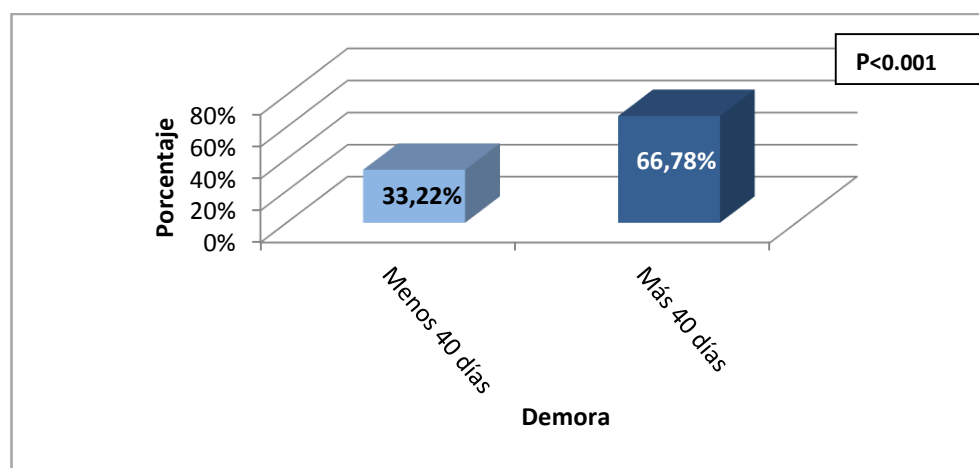
Para la forma localizada el tratamiento más frecuente fue la cirugía por sí sola con un 58,2%, mientras que en la forma regional el tratamiento más frecuente fue la asociación de cirugía y radioterapia (50%), seguida de la cirugía sola (27.9%). En la forma diseminada el tratamiento más frecuente es la cirugía por sí sola o las otras terapias alternativas con un 31.8% respectivamente (gráfica 22).



Gráfica 22. Distribución de la extensión tumoral según las distintas alternativas terapéuticas.

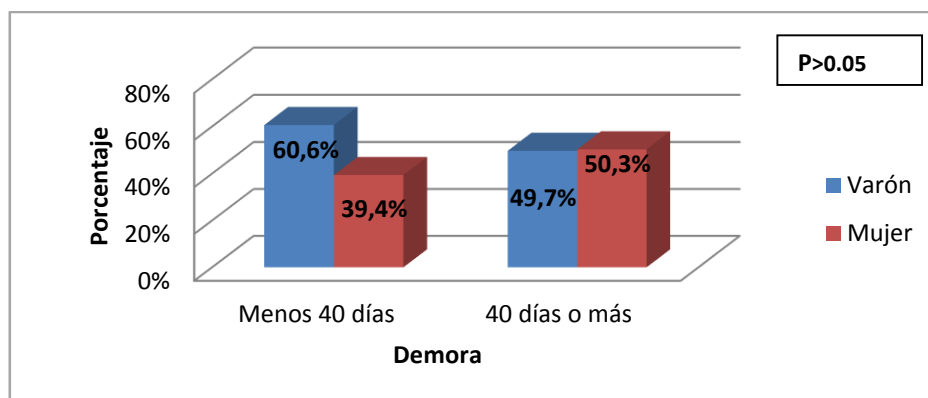
15.2. Demora en el tratamiento

En cuanto a la demora, el 33.22% de los pacientes presentaron un tiempo de espera entre el diagnóstico y el tratamiento menor a 40 días y el 66.78% de los pacientes presentaron una demora de más de 40 días (gráfica 23).



Gráfica 23. Distribución de la demora de inicio de tratamiento una vez diagnosticado de tumor.

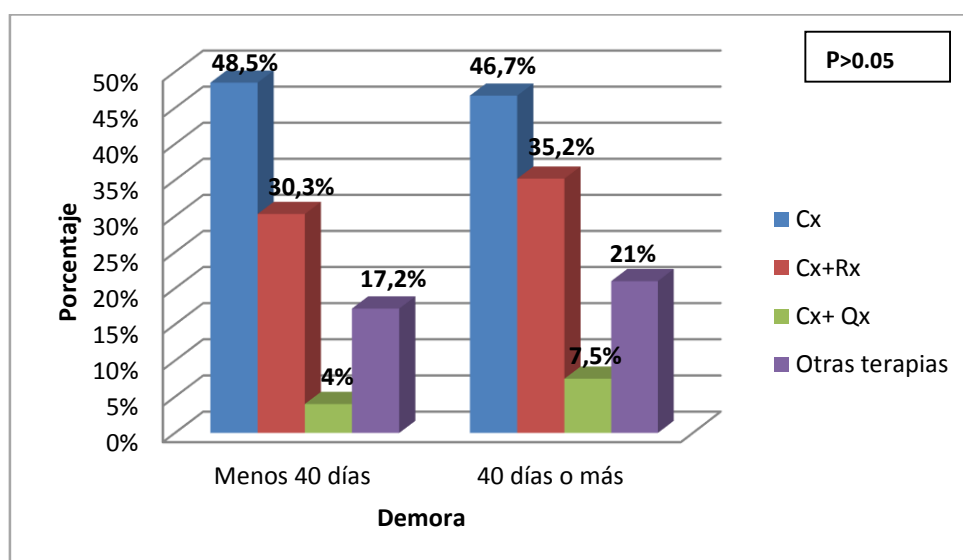
La razón de sexo fue equitativa para los mayores de 40 días. Sin embargo, los que requirieron tratamiento antes fueron los varones, $p=0.07$. Así mismo, la edad, la localización del tumor, la extensión y tratamiento no influyeron en la urgencia de inicio en el tratamiento ($p>0.05$). Únicamente, de todos los individuos tratados con otras terapias, la razón de demora fue más equitativa. Ver datos de las gráficas 24, 25 y tabla XXXV.



Gráfica 24. Distribución de sexos según tiempo de demora.

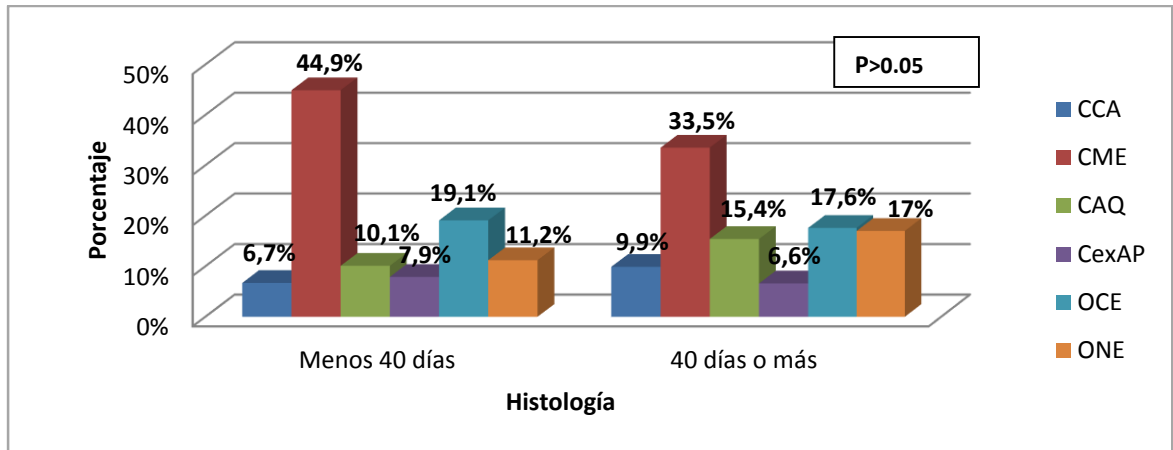
Extensión / Demora	Menos de 40 días	40 o más días	Total
Localizada	61 (33,2%)	123 (66,8%)	184 (100%)
Regional	26 (26,3%)	60 (69,8%)	86 (100%)
Diseminada	7 (31,8%)	15 (68,2%)	22 (100%)
Desconocida	5 (83,3%)	1 (16,7%)	6 (100%)

Tabla XXXV Distribución de la extensión según el tiempo de demora.



Gráfica 25. Distribución de las distintas alternativas terapéuticas según el tiempo de demora.

De los tumores tratados en un tiempo menor a 40 días, el más frecuentemente diagnosticado fue el CME (44,9%) y el menos frecuentemente diagnosticado fue el CCA (6,7%), seguido del CexAP (7,9%), aunque esta asociación no resultó ser estadísticamente significativa (gráfica 26).



Gráfica 26. Distribución del tiempo de demora en cada histología.

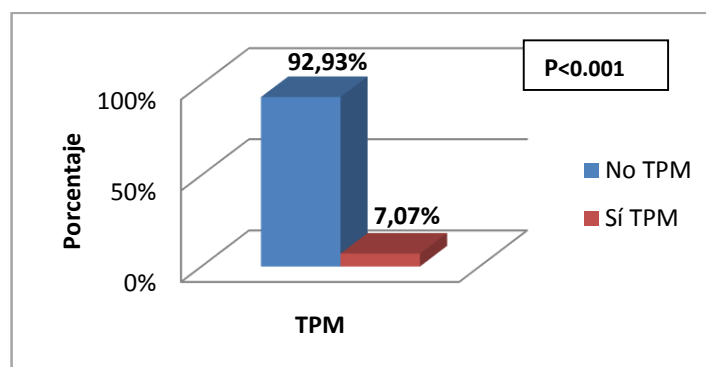
Únicamente, de todos los individuos tratados con otras terapias, la razón de demora fue más equitativa (0.8:1). Ver tabla XXXVI.

Tratamiento / Demora	Menos de 40 días	40 o más días	Total
Cx	48 (34%)	93 (66%)	141 (100%)
Cx+Rx	30 (30%)	70 (70%)	100 (100%)
Cx+Qx	4 (21,1%)	15 (78,9%)	19 (100%)
Otras terapias	17 (44,7%)	21 (55,3%)	38 (100%)

Tabla XXXVI. Distribución del tiempo de demora según las distintas alternativas terapéuticas.

15.3. Tumor primario múltiple

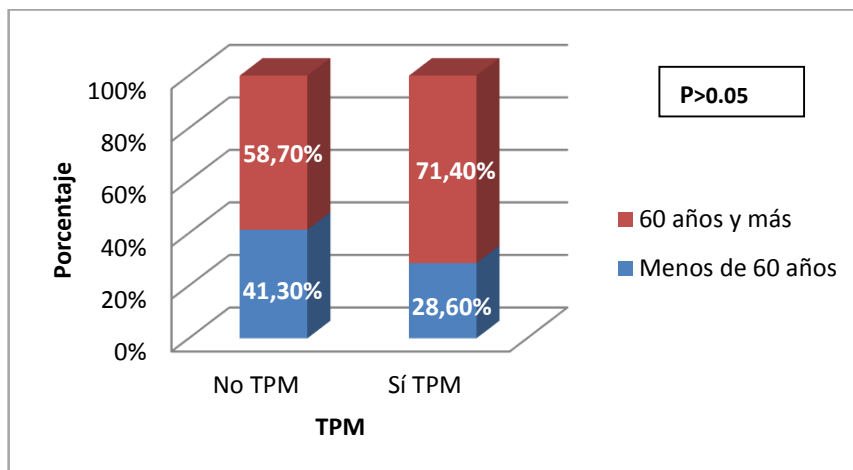
Un 5.70% presentaron un TPM verdadero y un 1.54% un segundo tumor clínico. Posteriormente, tras la agrupación dentro de una única variable, de las variables presencia de un tumor múltiple verdadero y presencia de segundo tumor clínico, se observa un 7.07% de los casos presentaba un TPM (gráfica 27).



Gráfica 27. Distribución de la presencia o no de tumor primario múltiple tras su agrupación.

15.3.1. TPM y Edad media

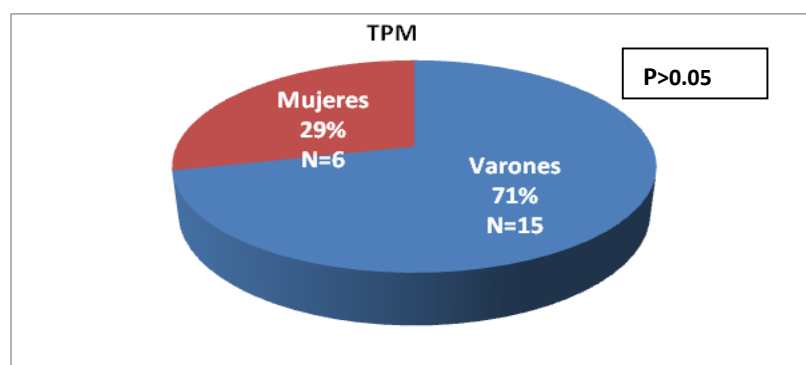
No hubo diferencias estadísticamente significativas ($p > 0.05$) entre los dos grupos etarios. Sin embargo, se observa en la gráfica 28, que a mayor edad hay un mayor número de TPM. Siendo el porcentaje de presentar un TPM en sujetos de 60 o más años del 71.4%.



Gráfica 28. Distribución de los grupos de edades según presencia o ausencia de tumor primario múltiple.

15.3.2. TPM y Sexo

Existió un mayor porcentaje de TPM en varones (71.4%) frente a las mujeres (28.6%). Sin embargo, no hubo diferencias estadísticamente significativas ($p > 0.05$) entre las dos variables (Ver gráfica 29).



Gráfica 29. Distribución de sexos en presencia de tumor primario múltiple.

15.3.3. TPM y Localización

No se ha asociado ninguna localización con la mayor o menor presencia de TPM. ($p > 0.05$). Véase tabla XXXVII.

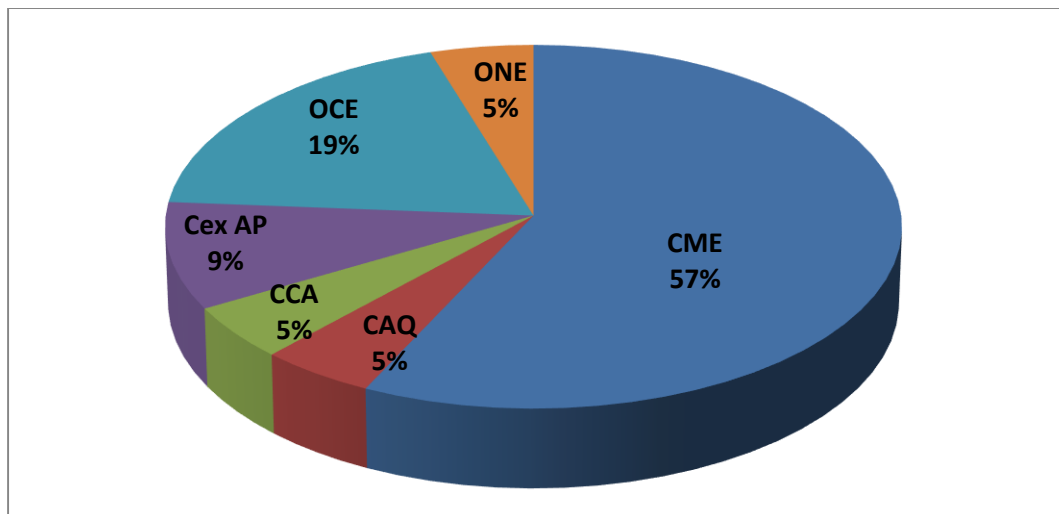
						P>0.05
Tumor primario múltiple / Localización	G Parótida	G Submandibular	G Sublingual	Contiguo GSM	GSM. SAI	TOTAL
No tumor primario	203 (73,6%)	41 (14,9%)	1 (0,4%)	4 (1,4%)	27 (9,8%)	276 (100%)
Sí tumor primario	16 (76,2%)	1 (4,8%)	1 (4,8%)	0 (0%)	3 (14,3%)	21 (100%)

Tabla XXXVII. Distribución de la localización según presencia de TPM.

15.3.4. TPM e Histopatología

- Distribución de los tipos histopatológicos en presencia de tumor primario múltiple**

Los CME constituyeron el 57.1% del total de TPM. Los otros carcinomas epiteliales aportan el 19% de todos los tumores primarios múltiples, seguido del C ex AP (9.5%), CCA (4.8%), ONE (4.8%) y CAQ (4.8%). Ver gráfica 30.



Gráfica 30. Distribución de los tipos histopatológicos en presencia de tumor primario múltiple.

- Distribución de la TPM según el tipo histopatológico**

De todos los CME, el 11.9% desarrollaron un tumor primario múltiple y el 10.5% de los CexAP también. No hay ningún tipo tumoral que no desarrollase un tumor primario múltiple ($p > 0.05$). Ver tabla XXXVIII.

$P > 0.05$

Histología / Tumor primario múltiple	No tumor primario	Sí tumor primario	Total
Carcinoma células acinares	23 (95,8%)	1 (4,2%)	24 (100%)
CME	89 (88,1%)	12 (11,9%)	101 (100%)
CAQ	36 (97,3%)	1 (2,7%)	37 (100%)
Ca exadenoma pleomórfico	17 (89,5%)	2 (10,5%)	19 (100%)
Otros carcinomas	45 (93,8%)	3 (6,3%)	49 (100%)
Otros no epiteliales	40 (97,6%)	1 (2,4%)	41 (100%)

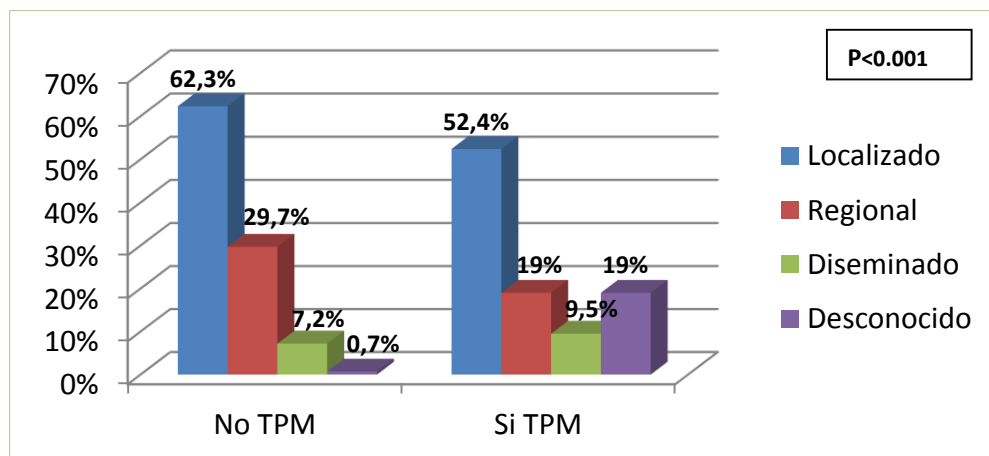
Tabla XXXVIII. Distribución de la TPM según el tipo histopatológico.

15.3.5. TPM y Extensión

Se observaron diferencias significativas estadísticamente ($p < 0.001$) entre las variables extensión y existencia de tumor primario múltiple.

- Distribución de la extensión tumoral en presencia o ausencia de TPM**

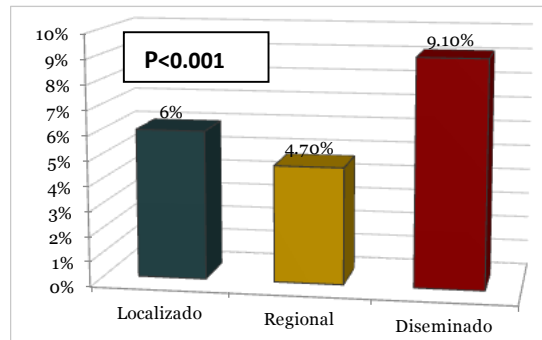
El 52.4% de los tumores primarios múltiples estuvieron relacionados con tumores de extensión localizada, el 19% relacionados con la extensión regional y el 9.5% con la extensión diseminada. Ver gráfica 31.



Gráfica 31. Distribución de la extensión tumoral en presencia de TPM.

- **Distribución en presencia de TPM en cada extensión tumoral**

Sin embargo, el 6% de las formas localizadas, presentaron TPM, siendo una cifra menor que la observada dentro de las formas diseminada (9.1%). Por lo que existe una preferencia de aparición de TPM en la forma diseminada en comparación con la localizada (gráfica 32).



Gráfica 32. Distribución de TPM según la extensión tumoral.

16. Causa de muerte

En una primera parte se describirán todas las causas de muerte, mientras que, para la realización posterior del estudio de supervivencia se tendrá en cuenta la muerte debida la progresión tumoral (Supervivencia específica).

A lo largo de la población de estudio se producen se producen 94 fallecimientos (31.4% del total de pacientes del estudio), de los cuales 80 pacientes fallecen por progresión del tumor (85.1% del total de fallecidos) y 7 por complicaciones clínicas y causas no relacionadas con el tumor respectivamente. Se realizó la autopsia en el 100% de los fallecidos (tabla XXXIX).

	Frecuencia	Porcentaje	% Mortalidad
Vivo	191	64.1	
Fallecidos	94	31.4	
Progresión tumoral	80	26.8	85.1
Complicaciones clínicas	7	2.3	7.4
No relacionada con el tumor	7	2.3	7.4
Sin información	13	4.4	
Total	298	100.0	

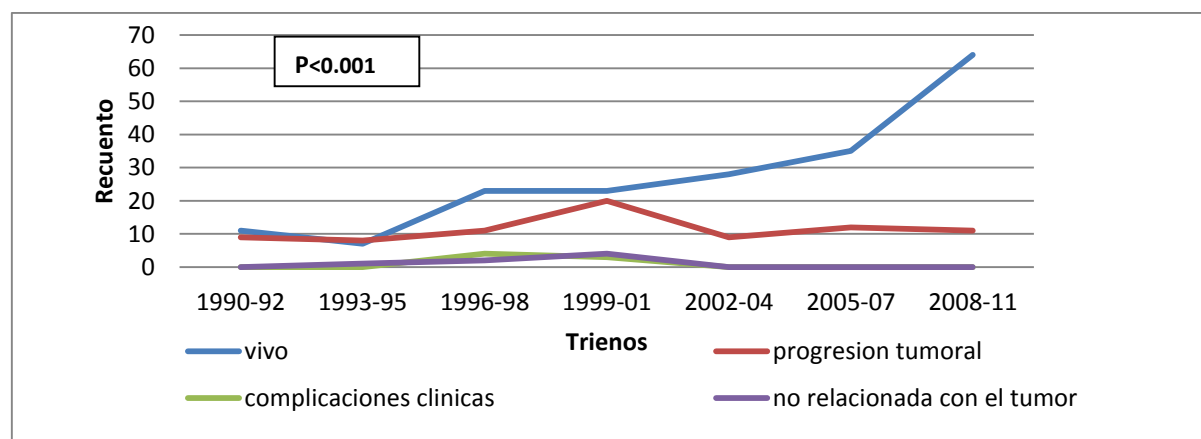
Tabla XXXIX. Frecuencias y porcentajes de la causa de muerte.

16.1. Causa de muerte y periodo de estudio

La letalidad a lo largo del periodo de estudio tiende a permanecer estable o aumentar ligeramente los primeros 12 años, alcanzando un pico entre los años 1999-2001 y posteriormente disminuye progresivamente hasta valores similares a los del inicio del estudio.

Este mismo patrón estará presente tanto para los pacientes fallecidos por la progresión del tumor como para aquellos pacientes que fallecieron por causas no relacionadas con el tumor.

Sin embargo, los fallecimientos derivados de las complicaciones clínicas del tratamiento del tumor presentan dos picos máximos (1996-98 y 1999-2001). Véase Gráfica 33.



Gráfica 33. Evolución de la mortalidad, en nuestra población, entre los años 1990-2011.

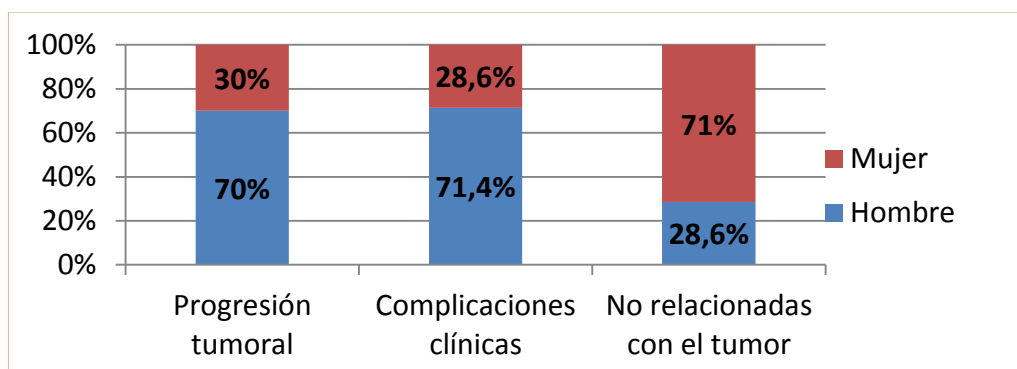
16.2. Causa de muerte y sexo

Siendo siempre más frecuente en ambos sexos fallecer por causa de la progresión del tumor (88.9% de los fallecimientos). Se encuentran diferencias estadísticamente significativas entre la causa de muerte y ser hombre o mujer. Fallecen más hombres que mujeres por progresión del tumor (70% de hombres frente el 30% de mujeres.) como por complicaciones clínicas (71.4% frente 28.6%). Sin embargo, el porcentaje se invierte en el caso de los fallecimientos por causas no relacionadas con el tumor. Así pues considerando el sexo, del total de fallecidos a causa del tumor el 70 % fueron hombres, constituyendo esta causa el 28.1% del total de fallecidos así como el 36.8 % del total de la población masculina (tabla XL y gráfica 34).

P=0.002

Causa de muerte	Hombre			Mujer		
	Recuento	% de causa	% de sexo	Recuento	% de causa	% de sexo
Vivo, no aplicable	89	46.6%	58.6%	102	53.4%	76.7%
Progresión tumoral	56	70%	36.8%	24	30%	18%
Complicaciones clínicas	5	71.4%	3.3%	2	28.6%	1.5%
No relacionadas con el tumor	2	28.6%	1.3%	5	71.4%	3.8%

Tabla XL. Frecuencias y porcentajes sexo/causa de muerte.



Gráfica 34. Distribución de las causas de muerte en función del sexo.

La tasa de letalidad, es decir, la proporción de personas que fallecen por la enfermedad entre los afectados por la misma, es del 35.2% para los varones y del 17.3 % para las mujeres (tabla XLI).

SEXO	Total pacientes	Total muertes por progresión tumoral	Tasa de letalidad por causa del tumor (%)
Varón	159	56	35.2
Mujer	139	24	17.3

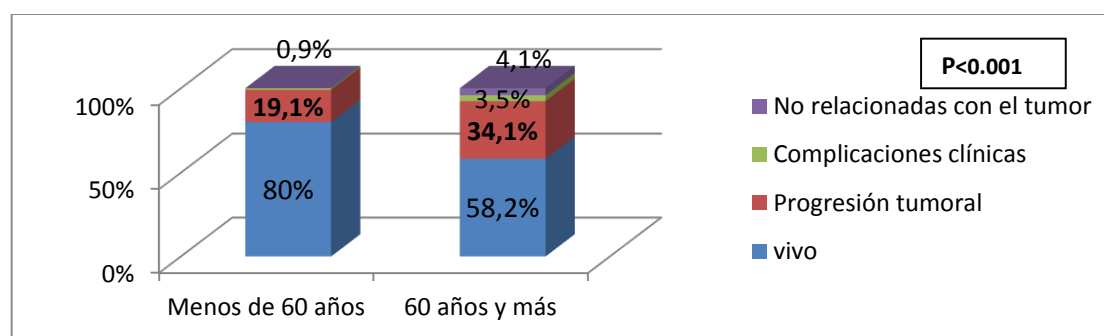
Tabla XLI. Tasa de letalidad en función del sexo.

16.3. Causa de muerte por edades

Se observa un caso de muerte relacionada con el tumor entre los 10-14 años, aunque no es hasta el quinquenio de 25-29 años, cuando la mortalidad por cáncer de glándulas salivales se hace presente a lo largo de los distintos quinquenios de vida. No existe significación estadística ($p=0.164$). Sin embargo, al agrupar las edades entre “mayor y menor de 60 años” ($p<0.001$).

De tal forma, el número de fallecimientos por cáncer de glándulas salivales mayores se incrementa con la edad, observándose el mayor número de muertes por causa del tumor en el grupo etario de 80 o más años (16 casos).

Al analizar la relación entre la muerte por cualquier causa y la edad, ésta no fue estadísticamente significativa en ningún caso, incluyendo la variable menor/mayor de 60 años. Lógicamente, la que marcó la significación estadística fue la categoría estar vivo frente a las demás. Es decir, a medida que aumenta la edad, hay un incremento en la probabilidad de fallecimiento, independientemente de la causa del mismo.



Gráfica 35. Distribución de las causas de muertes en los grupos de edad (Entre menor y 60 años y más).

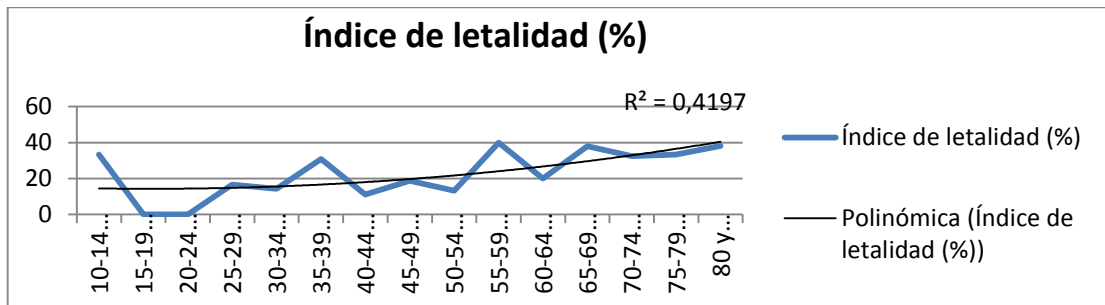
La muerte debida a la progresión del cáncer de glándulas salivales mayores fue la causa más frecuente en todos los grupos etarios (en quinquenios), siendo al menos el 69.6% de las causas de muerte en cada grupo. Sin embargo, hay que destacar que en los quinquenios (65-69 años y 75-79 años), el tumor es responsable como mínimo del 91.7% del total de fallecimientos, mientras que al envejecer se observa un descenso en la mortalidad por progresión del tumor y un aumento del número de fallecimientos por otras causas o causas no relacionadas con el tumor. (A los 80 años o más el 30% de los fallecidos no fue por progresión del tumor). Véase tabla XLII.

Edad	Fallecidos								
	Progresión tumor			Complicaciones clínicas			No relacionada con tumor		
	Recuento	% edad	% causa	Recuento	% edad	% causa	Recuento	% edad	% causa
10-14 años	1	100%	1.3%	-	-	-	-	-	-
25-29 años	2	100%	2.5%	-	-	-	-	-	-
30-34 años	1	100%	1.3%	-	-	-	-	-	-
35-39 años	4	100%	5%	-	-	-	-	-	-
40-44 años	2	100%	2.5%	-	-	-	-	-	-
45-49 años	3	100%	3.8%	-	-	-	-	-	-
50-54 años	2	100%	2.5%	-	-	-	-	-	-
55-59 años	7	87.5%	8.8%	1	12.5%	14.3%	-	-	-
60-64 años	6	100%	7.5%	-	-	-	-	-	-
65-69 años	11	91.7%	13.8%	-	-	-	1	8.3%	14.3%
70-74 años	13	76.5%	16.3%	1	5.9%	14.3%	3	17.6%	42.9%
75-79 años	12	92.3%	15%	-	-	-	1	7.7%	14.3%
80 y más	16	69.6%	20%	5	21.7%	71.4%	2	8.7%	28.6%

Tabla XLII. Distribución de número y porcentaje de fallecidos por grupos etarios en decenios.

Por tanto, nos encontramos que la mayor índice de letalidad, al estudiarla en los grupos etarios por quinquenios, se corresponde con el grupo de 55-59 años, con un total

de 7 muertes de 21 pacientes con cáncer de GSM, y la menor la hallamos en el grupo de 5-9 años y el decenio 15-25 años, con ninguna muerte de los 14 pacientes afectados y por tanto una tasa de 0 %.



Gráfica 36. Tasa de letalidad por progresión del tumor por cada 100 habitantes en función de la edad.

El cáncer de glándulas salivales mayores presenta un índice de letalidad ascendente a lo largo de la vida, tal y como vemos en la gráfica 36.

16.4. Causa de muerte y localización tumoral

En todas las localizaciones topográficas, la causa de muerte más frecuente fue la progresión tumoral, aunque no se encuentra significación estadística.

Todos los pacientes fallecidos con tumor en la glándula sublingual y submandibular perecieron por la progresión del mismo. Sin embargo, en la parótida el 80% falleció por su progresión y el 20% restante se distribuye de forma equitativa entre complicaciones clínicas por el tumor y otras causas no relacionadas con éste. Ver gráfica 37.



Gráfica 37. Distribución de porcentajes de la mortalidad en la parótida.

Observamos por tanto la mayor tasa de letalidad en glándula sublingual, (aunque $n=2$), seguido de GSM.SAI (33.3%), presentando por último tasa de letalidad similares entre

las localizaciones parótida, submandibular y sitios contiguos a las glándulas salivales mayores ($\approx 25\text{-}30\%$) (tabla XLIII).

$p > 0.05$

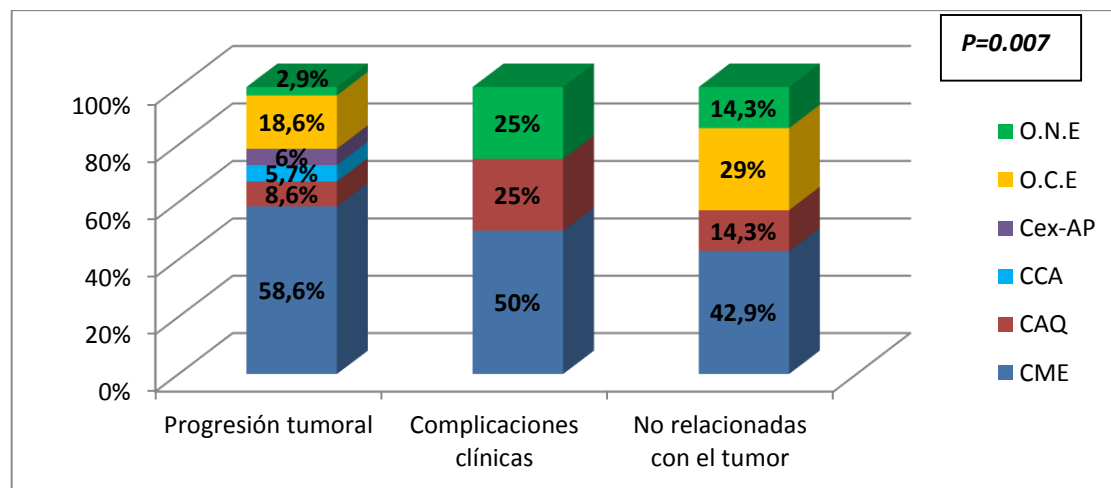
LOCALIZACIÓN	Total pacientes	Total muertes por progresión tumoral	Tasa de letalidad (%)
Parótida	207	56	27.05
Submandibular	42	12	28.57
Sublingual	2	1	50
Sitios contiguos. GSM	4	1	25
GSM. SAI	30	10	33.3

Tabla XLIII. Tasa de letalidad en función de la localización.

16.5. Causa de muerte e histología agrupada

De los pacientes que fallecen por progresión tumoral, más de la mitad (58.6%; $n=41$) corresponden con CME, seguido del O.C.E (18.6%; $n=13$), siendo el resto de los tumores el 22.8% (gráfica 38).

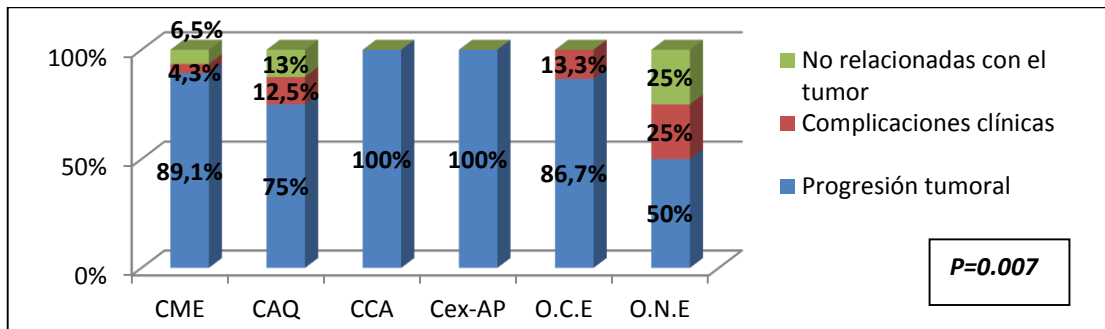
Por otro lado, de los pacientes fallecidos por complicaciones clínicas el 42.9% padecían de CME, seguido del CAQ y ONE con respectivamente un 25% de los casos.



Gráfica 38. Distribución de porcentajes de cada histopatología según la causa de muerte.

La progresión tumoral es la causa de muerte más frecuente en todas las histologías, siendo la única causa en el CCA y CexAP. Sin embargo, cabe destacar que es el ONE (25%),

OCE (13.3%), CAQ (12.5%) y CME (4.3%), en orden decreciente aquellos que presentan mayor porcentaje de fallecimientos por complicaciones clínicas (gráfica 39 y tabla XLIV).



Gráfica 39. Distribución de porcentajes de causa de muerte en cada tipo histológico.

Causa de muerte	Tipo histológico						Total
	CME	CAQ	CCA	Cex AP	O.C.E	O.N.E	
Vivo, no aplicable	48	26	20	15	30	36	175
Progresión tumoral	41	6	4	4	15	2	72
Complicaciones clínicas	2	1	0	0	3	1	7
No relacionadas con el tumor	3	1	0	0	0	1	5
Total	94	34	24	19	48	40	259

Tabla XLIV. Nº de pacientes por cada causa de muerte en función del tipo histológico.

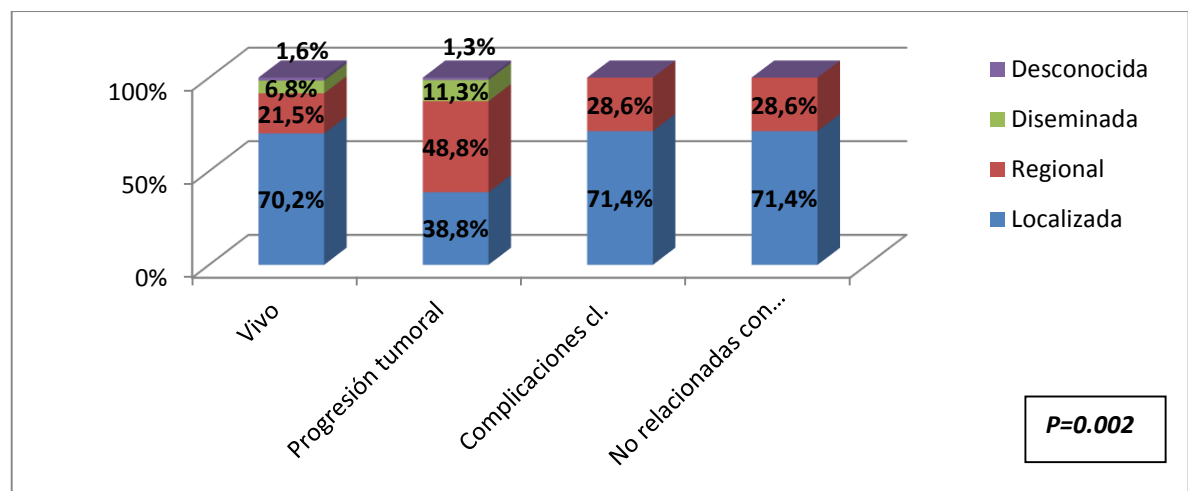
Por tanto, la tasa de letalidad en nuestra población es del 43.6% en el caso de los CME y 31.25% en el grupo OCE, siendo estos dos grupos histopatológicos los que presentan una tasa de letalidad mayor. En el extremo opuesto, se encuentra el grupo histopatológico de los carcinomas de origen no epitelial con un 5% (tabla XLV).

HISTOPATOLOGÍA	Total pacientes	Total muertes por progresión tumoral	Tasa de letalidad (%)
CME	94	41	43.6
CAQ	34	6	17.6
CCA	24	4	16.7
Cex-AP	19	4	21.1
O.C.E	48	15	31.3
O.N.E	40	2	5

Tabla XLV. Tasa de letalidad en función de los distintos grupos histopatológicos.

16.6. Causa de muerte y extensión agrupada

El 48.8% de los fallecidos por progresión tumoral presentaban estadio regional frente al 38.8% de los localizados. El 11.3% de los fallecidos por progresión tumoral se encontraban en estadio diseminado. El 1.3% de los fallecidos por progresión tumoral su estadio era desconocido (gráfica 40).



Gráfica 40. Distribución de porcentajes de cada estadio tumoral en cada causa de muerte.

De esta manera, la tasa de letalidad en nuestra población sería de 17.7% para los estadios localizados, 46.4% para los regionales, 40.9% para los diseminados y 25% para los de estadio desconocido.

$P=0.002$

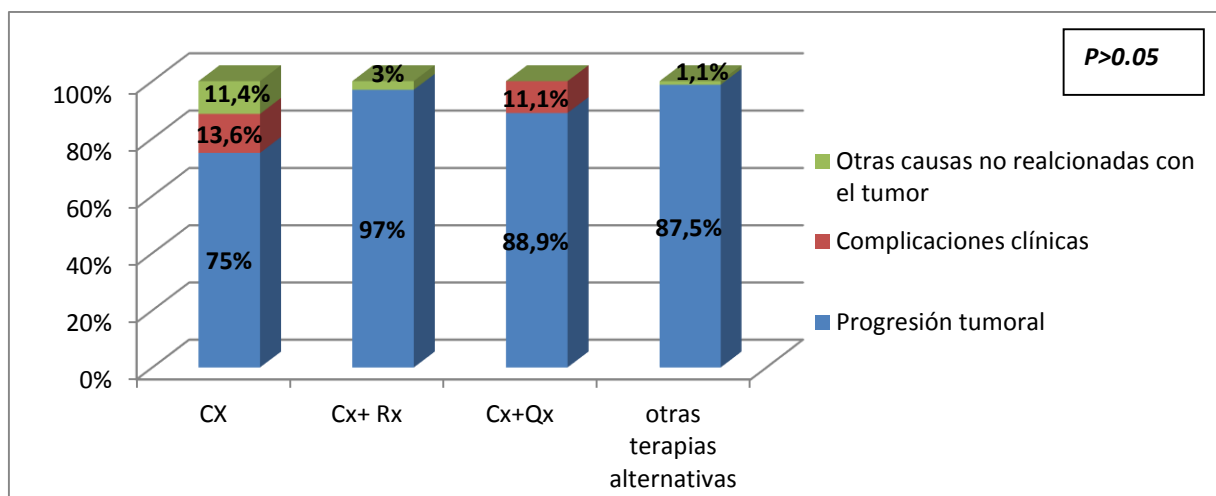
EXTENSIÓN	Total pacientes	Total muertes por progresión tumoral	Tasa de letalidad (%)
LOCALIZADA	175	31	17.7
REGIONAL	84	39	46.4
DISEMINADA	22	9	40.9
DESCONOCIDA	4	1	25%

Tabla XLVI. Tasa de letalidad en función de los distintos estadios tumorales.

16.7. Causa de muerte y tratamiento

De los pacientes fallecidos que se sometieron a cirugía como tratamiento único el 75% fallecieron por progresión tumoral, el 13.6 % por complicaciones clínicas y el resto por causas no relacionadas con el tumor. Los pacientes en cuyo protocolo clínico presentaron radioterapia asociada a cirugía presentaron un mayor porcentaje de fallecidos por progresión tumoral (97%), sin embargo no hubo ningún paciente fallecido por complicaciones clínicas. Aunque $p>0.05$.

Aquellos pacientes fallecidos tratados con quimioterapia en asociación a cirugía, el 88.9% falleció por progresión tumoral y el 11.1% por complicaciones clínicas, siendo este el protocolo con un mayor porcentaje de fallecimientos tanto por progresión del tumor como por complicaciones clínicas (gráfica 41 y tabla XLVII).



Gráfica 41. Distribución de porcentajes de causa de muerte en cada actitud terapéutica.

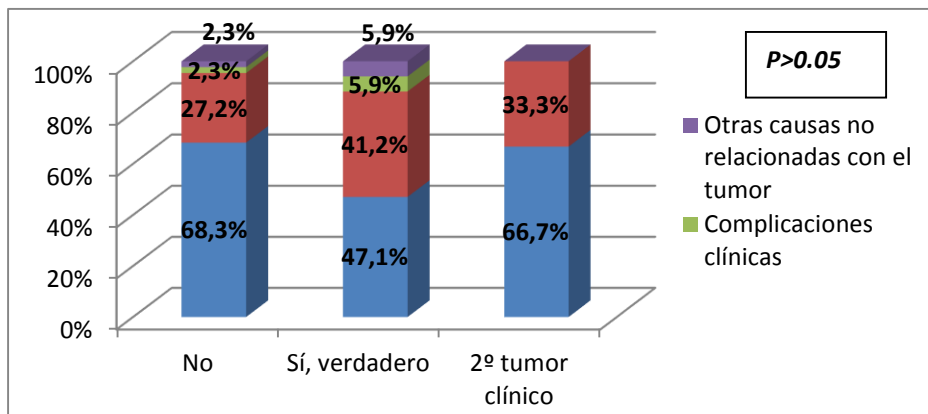
P>0.05	N	N muertes por progresión tumoral	N muertes por complicaciones clínicas	Tasa de letalidad por progresión del tumor (%)	Tasa de letalidad por complicaciones clínicas (%)
Cx	135	33	6	24.4	4.4
Cx + Rx	95	32	0	33.7	0
Cx + Qx	19	8	1	42.1	0.19
Otras terapias alternativas	36	7	0	19.4	5.3

Tabla XLVII. Tasa de letalidad en función de los distintos tratamientos.

Por ello, el protocolo terapéutico con mayor tasa de letalidad por progresión del tumor fue la asociación de CX+QX (42.1%), seguida de la asociación de CX+RX (33.7%), CX (24.4%) y finalmente la aplicación de otras terapias (19.4%).

16.8. Causa de muerte y presencia de TPM

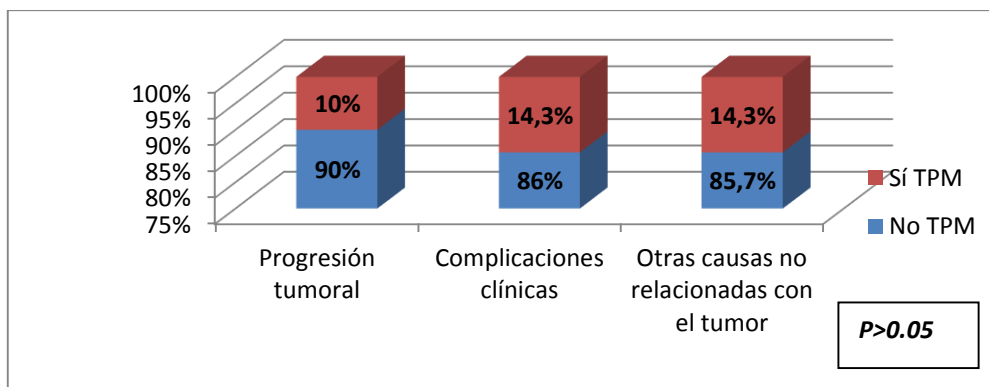
Existe un aumento en el porcentaje de fallecimientos tanto por progresión tumoral (41.2% frente 27.2%) como por complicaciones clínicas (5.9% frente 2.3%) en los pacientes con presencia de TPM verdadero en comparación con los pacientes sin TPM. También, se observa de igual manera un incremento en el porcentaje de fallecimientos por progresión tumoral (33.3% frente a 27.2%) en pacientes con 2º tumor clínico en relación con la ausencia de TPM, aunque $p>0.05$ (gráfica 42).



Gráfica 42. Distribución de porcentajes de causa de muerte en cada categoría de TPM.

Estos datos se ven mejor reflejados si analizamos agrupando los TPM en únicamente dos categorías: “No existen TPM” y “Sí existen TPM”. Por otra parte analizamos las “causas de muerte” teniendo en cuenta únicamente los fallecidos (mortalidad).

Así, observamos que en el grupo de fallecidos por la progresión del tumor, la presencia de TPM tiene lugar en prácticamente el 10% de los pacientes. Sin embargo, en el grupo de “complicaciones clínicas” y “otras causas” un 14.3% (gráfica 43).



Gráfica 43. Distribución de porcentajes de presencia de TPM en cada causa de muerte.

Se puede observar en la tabla inferior la mayor tasa de letalidad (40%) en aquellos pacientes que presentaron asociado un tumor primario múltiple. Ver tabla XLVIII.

$P > 0.05$

PRESENCIA DE TPM	Total pacientes	Total muertes por progresión tumoral	Tasa de letalidad (%)
No TPM	265	72	27.2
Sí TPM	20	8	40

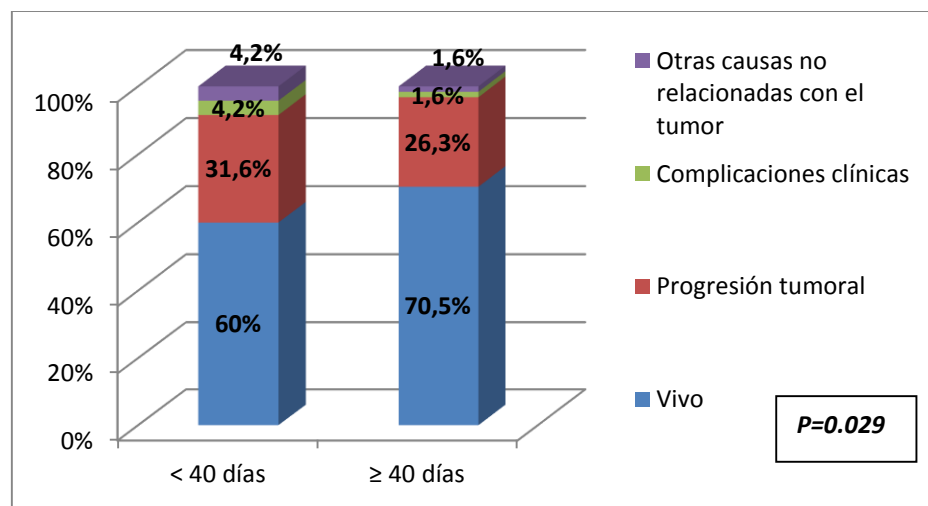
Tabla XLVIII. Tasa de letalidad según presencia o ausencia de tumores primarios múltiples.

16.9. Causa de muerte y demora

De los pacientes que fueron tratados antes de 40 días desde el diagnóstico, el 60 % permanecieron con vida. En este mismo grupo el 31.6% fallecieron por progresión tumoral, y un 4.2 % fallecieron por complicaciones clínicas o por otras causas no relacionadas con el tumor, respectivamente.

De aquellos pacientes que fueron tratados transcurridos 40 días, el 70.5% permanecieron vivos al cabo de los 21 años estudiados, un 26.3% fallecieron por progresión tumoral, y un 1.6% fallecieron por complicaciones clínicas o por otras causas no relacionadas con el tumor, respectivamente.

El porcentaje de fallecidos disminuye al demorar en el inicio del tratamiento de forma significativa ($p=0.029$). Ver gráfica 44.



Gráfica 44. Distribución de porcentajes de causa de muerte según el retraso en el comienzo del tratamiento.

Por tanto, encontramos mayor tasa de letalidad en aquellos individuos tratados en un tiempo menor de 40 días (31.6% frente 26.3%). Véase tabla XLIX.

P=0.029

	Total pacientes	Total muertes por progresión tumoral	Tasa de letalidad (%)
DEMORA			
Menos de 40	95	30	31.6
40 días o más	190	50	26.3

Tabla XLIX. Tasa de letalidad según la demora en el comienzo del tratamiento.

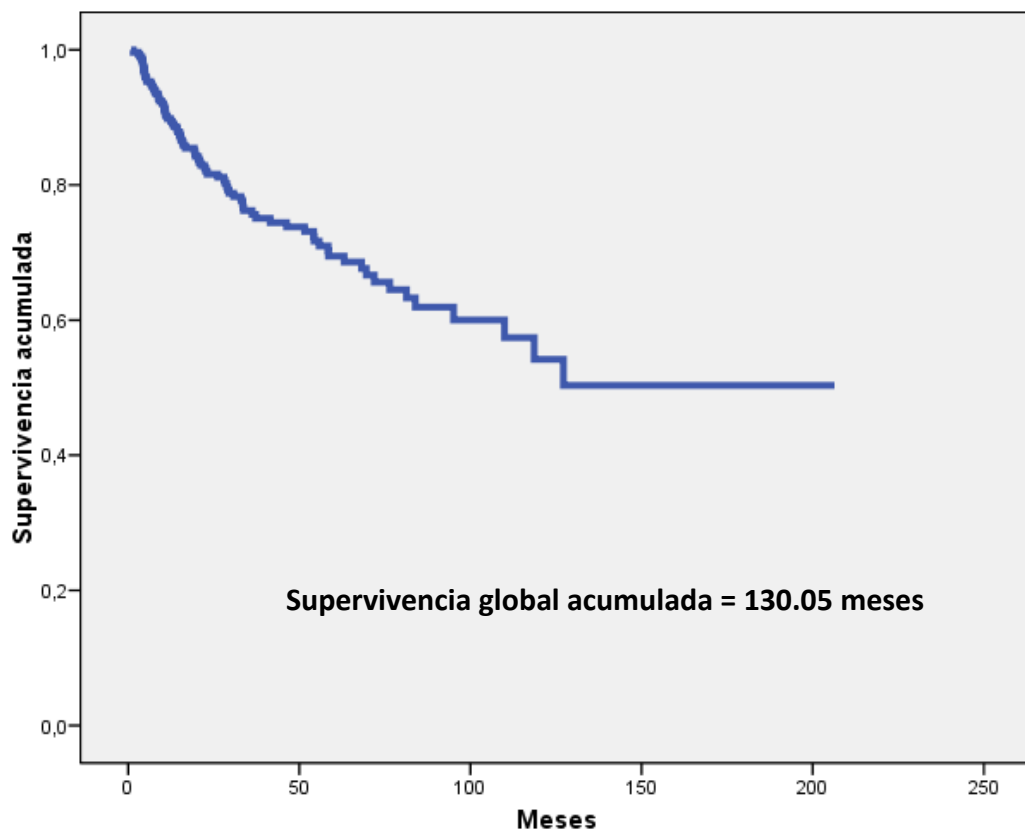
17. Supervivencia específica o debida a la progresión tumoral

La supervivencia global media por padecer de un tumor maligno de glándula salival fue de 130.05 meses con un error estándar de 7.52 meses.

En el primer año, la supervivencia acumulada fue de 82%, a los cinco años el 63% y a los 10 años 52%. Ver tabla L y gráfica 45.

Variable	Supervivencia (meses)	EE	Acumulada 1 año	EE	Acumulada 5 años	EE	Acumulada 10 años	EE
Total	130.05	7.52	82	0.2	63	0.4	52	0.6

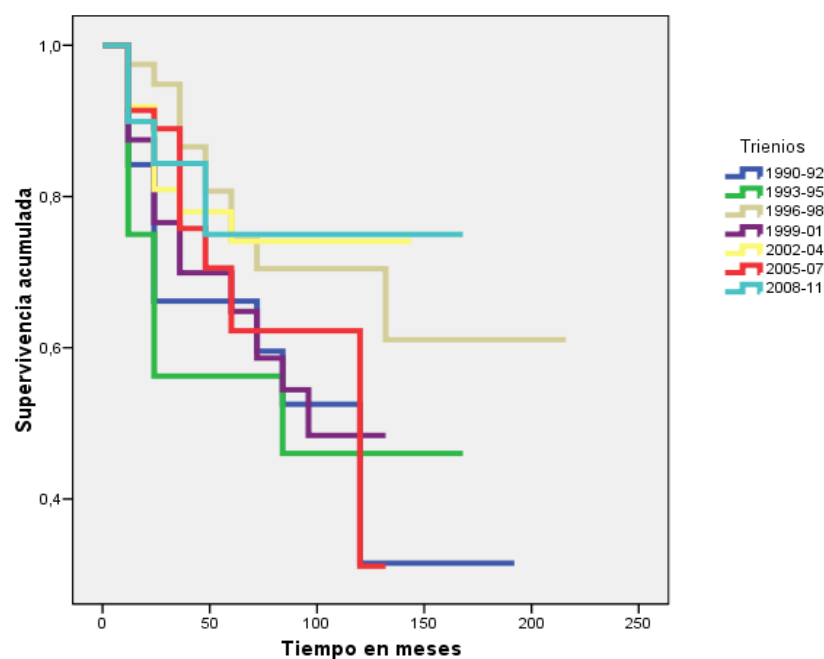
Tabla L. Porcentaje de individuos vivos en cada año.



Gráfica 45. Supervivencia global específica de enfermedad.

17.1. Supervivencia en relación al periodo de estudio (trienios)

El periodo con una menor supervivencia media fue el transcurrido entre 1999-2001 (79.6 ± 7.1 meses). Mientras, el periodo con una mayor supervivencia es el periodo 1996-1998 (148.9 ± 14.2 meses). Ver gráfica 46 y tabla LI.



Gráfica 46. Supervivencia acumulada en los distintos trienios del estudio.

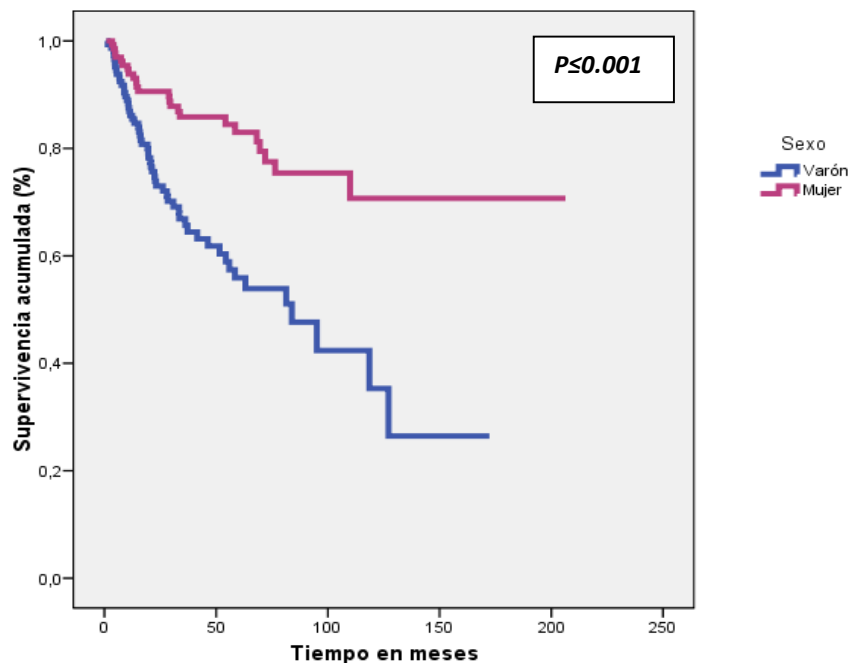
Variable	Supervivencia (meses)	EE	Acumulada 1 año (%)	Acumulada 5 años (%)	Acumulada 10 años (%)
1990-92	90.2	19.7	66	60	32
1993-95	84.6	18.5	56	56	46
1996-98	148.9	14.2	95	70	61
1999-01	79.6	7.1	77	59	48
2002-04	106.6	8.5	81	74	74
2005-07	90.2	8.5	89	62	23
2008-11	130.05	7.5	84	75	75

Tabla LI. Supervivencia acumulada en los distintos trienios estudiados.

17.2. Supervivencia y sexo

La supervivencia media entre los varones fue de 87.3 meses, con un error estándar de 8.3 meses. Entre las mujeres fue de 160.5 meses con error estándar de 8.7 meses. Siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p \leq 0.001$).

La supervivencia al año, a los cinco y diez años, fue más favorable para las mujeres. La supervivencia acumulada para los varones en el primer año es de 74%, a los cinco es de 54% y a los diez años es del 29%. Por el contrario las mujeres presentan una mayor supervivencia acumulada tanto en el primer año con un 90%, a los cinco años con un 78% y a los diez años con un 71%.



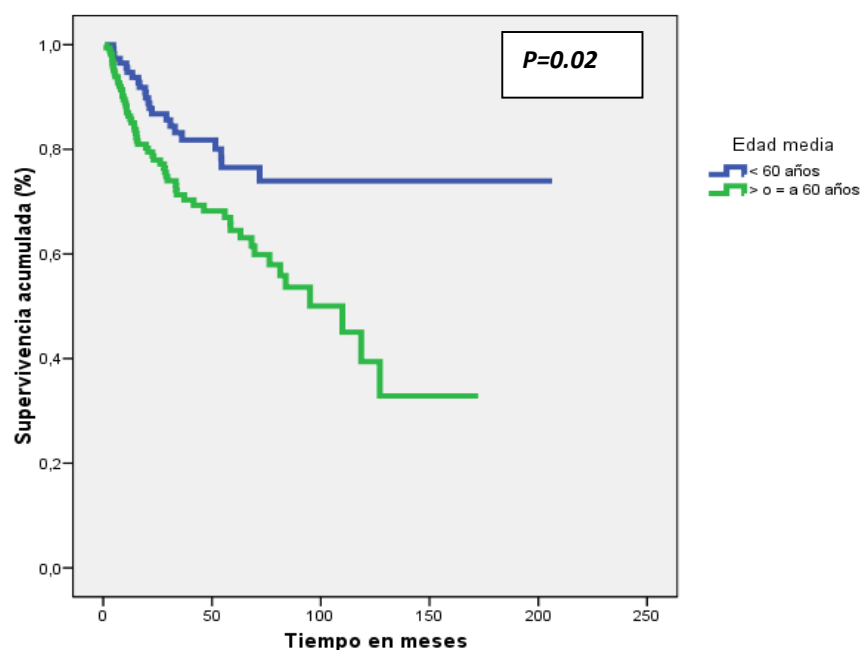
Gráfica 47. Supervivencia acumulada por sexos.

Variable	Supervivencia (meses)	EE	Acumulada 1 año (%)	Acumulada 5 años (%)	Acumulada 10 años (%)
Hombre	87.3	8.3	74	54	29
Mujer	160.5	8.7	90	78	71

Tabla LII. Supervivencia por sexos.

17.3. Supervivencia y edad

La supervivencia media entre los menores de 60 años fue de 160.75 meses (EE= 8.75 meses), frente a los 96.5 meses (EE= 7.5 meses) entre los de 60 y más años. Esta diferencia fue estadísticamente significativa ($p=0.02$) (gráfica 48 y tabla LIII) .



Gráfica 48. Supervivencia acumulada por grupos etarios.

Ya en el primer y quinto año la supervivencia acumulada es mayor en los individuos de 60 o más años (87% frente 78% en el primer año y 74 frente 60 al quinto año). Sin embargo, esta diferencia se acentúa al valorar el porcentaje de pacientes vivos a los 10 años entre ambos grupos etarios, siendo de un 74% para los menores de 60 años y sólo de un 34% para los pacientes de 60 años o más.

Variable	Supervivencia (meses)	EE	Acumulada 1 año (%)	Acumulada 5 años (%)	Acumulada 10 años (%)
Menores de 60 años	160.75	8.75	87	74	74
60 o más años	96.5	7.5	78	60	34

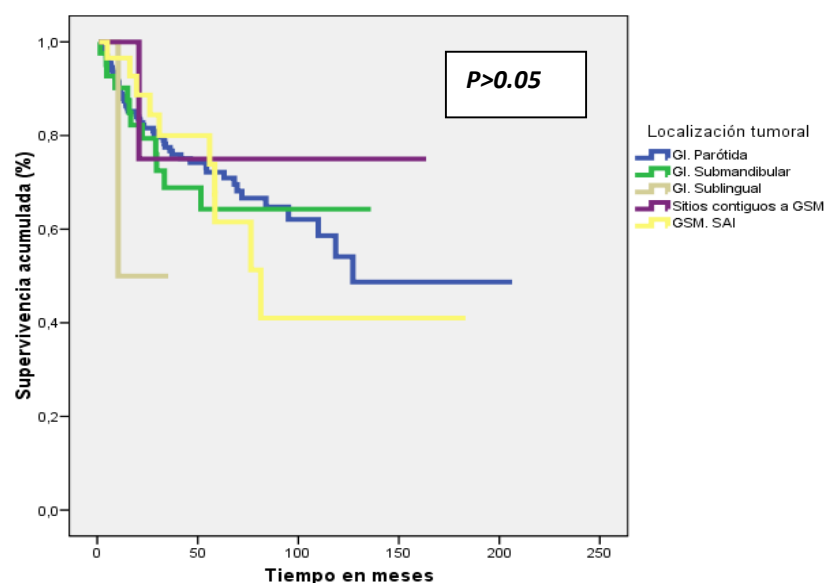
Tabla LIII. Supervivencia por grupos etarios.

- **Edad en quinquenios**

Se observan diferencias estadísticamente significativas ($p \leq 0.05$). La supervivencia va a ser menor en los individuos mayores de 80 años y con respecto al resto de grupos etarios (20-29 años; 40-44 años; 50-54 años; 60-64 años y 70-74 años.) Por otra parte también hay diferencias ($p \leq 0.05$) entre los grupos etarios de 40-44 años y 55-59 años.

17.4. Supervivencia y Localización

La localización del tumor, no influyó de forma estadísticamente significativa en la supervivencia. Sin embargo, la mayor supervivencia se encontró en la glándula parótida (130.2 meses con un EE= 9.12 meses). Por el contrario, la localización con peor supervivencia fue la glándula sublingual (22.8 meses con EE= 8.8 meses). Para el resto de las localizaciones la supervivencia media en glándula submandibular fue de 95.4 meses y un error estándar de 9.7 meses, para los sitios contiguos la supervivencia mejora alcanzando un valor de 127.8 ± 30.9 meses y para la localización de GSM.SAI la supervivencia media fue de 106 ± 17.3 meses. Con ello, al ordenar las distintas localizaciones de menor a mayor supervivencia serían las siguientes: Sublingual, submandibular, GSM. SAI, sitios contiguos a GSM y finalmente la glándula parótida. Ver Gráfica 49.



Gráfica 49. Supervivencia acumulada por localización tumoral.

Siendo la glándula parótida la localización con mayor supervivencia media, su supervivencia acumulada será ligeramente mayor al resto, aunque sus valores son similares a los de las localizaciones GSM. SAI y submandibular. Ver tabla inferior LIV.

$P>0.05$

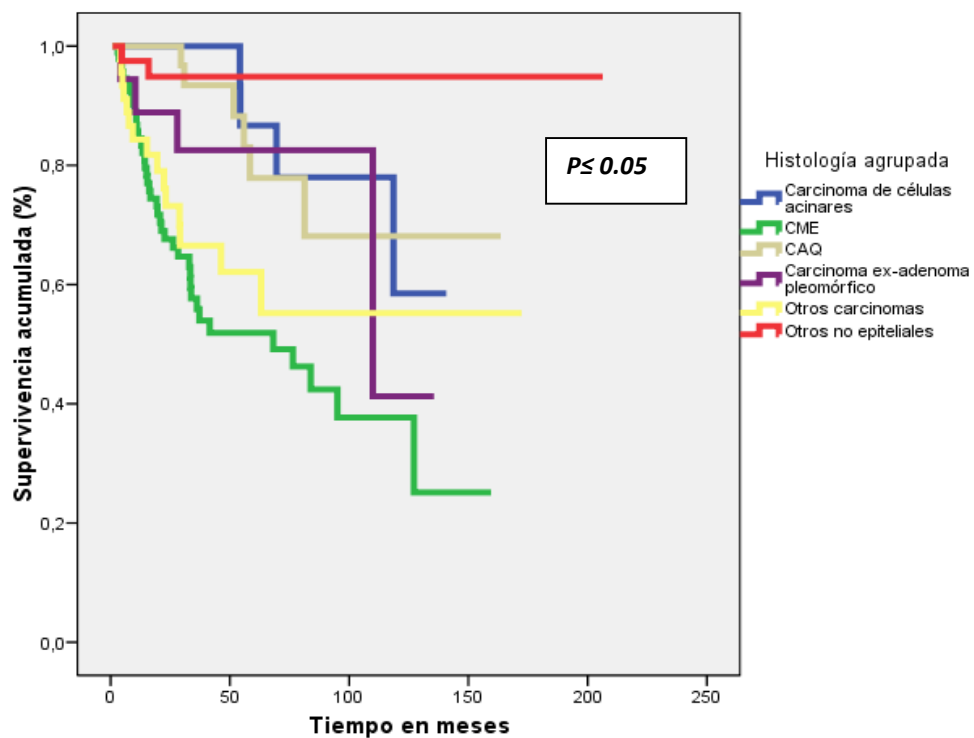
Variable	Supervivencia (meses)	EE	Acumulada 1 año (%)	Acumulada 5 años (%)	Acumulada 10 años (%)
Parótida	130.2	9.12	82	67	51
Submandibular	95.4	9.7	80	65	65
Sublingual	22.8	8.8	50	50	50
Sitios contiguos a GSM	127.8	30.9	75	75	75
GSM. SAI	106	17.3	89	62	43

Tabla LIV. Supervivencia por localización tumoral.

17.5. Supervivencia e Histología

Si analizamos la supervivencia en función de las características morfológicas del tumor, encontramos diferencias significativas entre varias de ellas.

Los pacientes que padecieron de CME y O.C.E presentaron una menor supervivencia media en comparación con el resto de histopatologías encontradas, siendo $p\leq 0.05$. El resto de tumores, únicamente mostrarán diferencias significativas con los anteriores y no entre ellos. Estos datos contrastan sobretudo con los hallados dentro del grupo de pacientes diagnosticados de un tumor de origen no epitelial (linfomas, leucemias, sarcomas...) ya que su supervivencia aumentó hasta un tiempo superior a los 16 años (196.3 ± 6.9 meses). Ver gráfica 50 y tabla LV.



Gráfica 50. Supervivencia acumulada por grupos histopatológicos.

La supervivencia acumulada al primer año de estudio fue claramente menor para los CME (68%), seguido únicamente, aunque con mejor valor por el grupo heterogéneo compuesto de carcinomas de origen epitelial (74%). El resto de los grupos su supervivencia fue relativamente alta, alcanzando las cifras de un 89% para los pacientes diagnosticados de CexAP, 95% para los pacientes con tumores de origen no epitelial, siendo este valor constante incluso a los cinco y diez años. Todos los pacientes con histopatología CAQ Y CCA sobrevivieron al primer año tras su diagnóstico. En ambas la supervivencia a los cinco y diez años va a ser similar. Ver tabla LV.

 $P \leq 0.05$

Variable	Supervivencia (meses)	EE	Acumulada 1 año (%)	Acumulada 5 años (%)	Acumulada 10 años (%)
CME	77.3	8.5	68	50	28
CAQ	129.9	12	100	77	69
CCA	118.7	9.3	100	80	60
Cex-AP	103.9	12.4	89	83	50
O.C.E	106.7	13.7	74	56	56
O.N.E	196.3	6.9	95	95	95

Tabla LV. Supervivencia por histopatología.

La peor supervivencia al primer año para la histopatología de CME, también persiste tanto al quinto año, sobreviviendo únicamente la mitad de los pacientes diagnosticados de CME, como al decenio, sobreviviendo únicamente un 28% de los pacientes afectados por dichas histología.

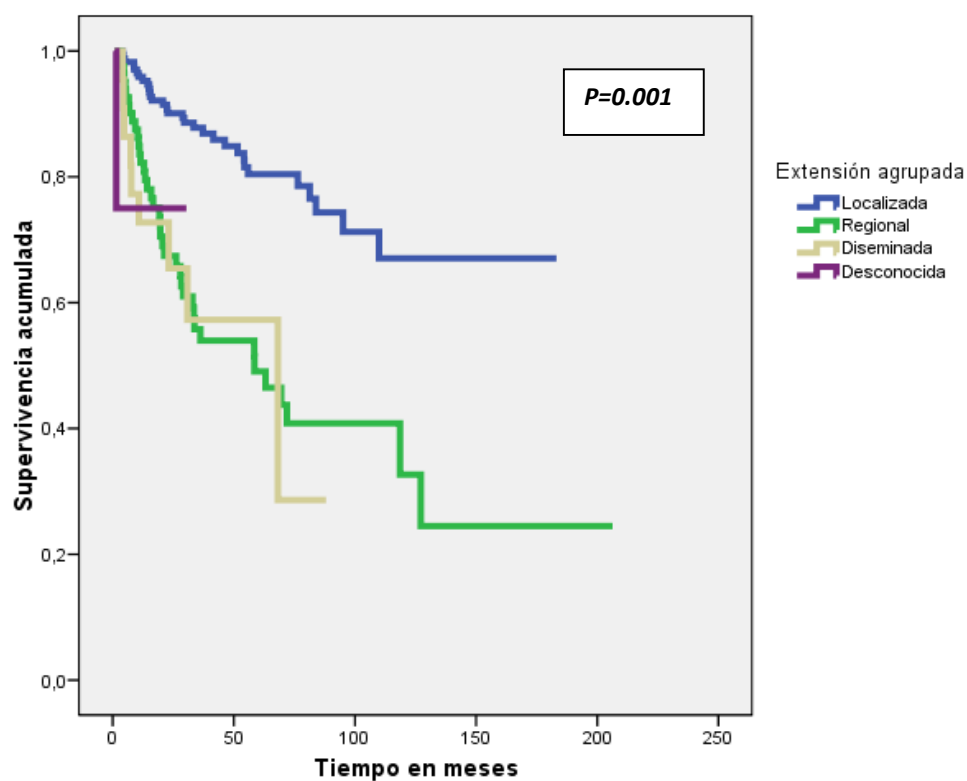
17.6. Supervivencia y Extensión tumoral

Nuestros resultados muestran un descenso en los meses de supervivencia a medida que aumenta la extensión tumoral. Sobre todo, los resultados son estadísticamente significativos ($p=0.001$) entre los pacientes que padecen un tumor localizado con aquellos que presentan el tumor ya en fase regional o diseminada, no hallándose diferencias estadísticamente significativas entre estos dos últimos.

De tal forma, los tumores localizados alcanzan una supervivencia de 140.9 meses (EE= 7.04 meses), seguidos de los regionales con una supervivencia media de 87.18 meses (EE= 12.2 meses) y finalmente los de peor supervivencia media fueron los paciente con tumores en estadio diseminado (50.7 ± 12.2 meses).

Ya en el primer año se observan diferencias claras en el porcentaje de pacientes que sobreviven en función del estadio tumoral que presenten. La gran diferencia radica entre los estadios localizados (89%) frente a los regionales (68%) o diseminados (67%), siendo la diferencia entre estos dos estadios mínima.

Estas diferencias se acentúan al valorar el porcentaje de pacientes que sobreviven siendo su tumor localizado (80% y 67% respectivamente) y aquellos con tumores de extendidos a nivel regional (41% a los 5 años y 26% a los 10 años) o a nivel diseminado (35% a los 5 años y 10 años). Ver gráfica y tabla inferior.



Gráfica 51. Supervivencia acumulada por estadio tumoral.

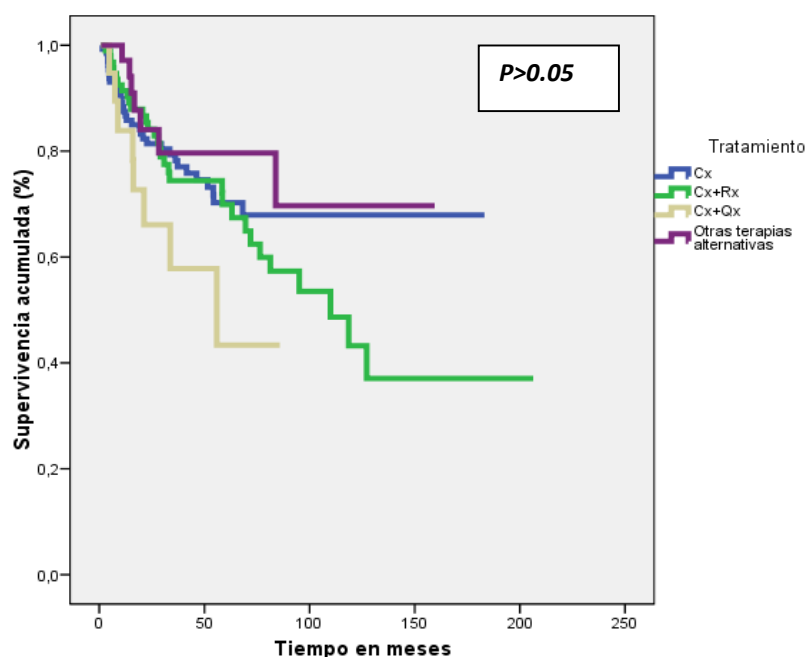
Variable	Supervivencia (meses)	EE	Acumulada 1 año (%)	Acumulada 5 años (%)	Acumulada 10 años (%)
Localizada	140.9	7.04	89	80	67
Regional	87.18	12.2	68	41	26
Diseminada	50.7	8.6	67	35	35

Tabla LVI. Supervivencia por estadio tumoral.

17.7. Supervivencia y Tratamiento

No se han hallado diferencias estadísticamente significativas entre las diferentes actitudes terapéuticas. Los pacientes tratados únicamente con cirugía sobreviven un más tiempo en comparación con el resto de actitudes terapéuticas. (132.8 ± 7.5 meses). Sin embargo, los pacientes sometidos a cirugía en los que además se asocia quimioterapia, la supervivencia media se desploma hasta los 52.4 meses con un $EE=8.5$ meses. Las otras dos terapias, tanto la cirugía asociada a radioterapia como la aplicación de otras terapias

alternativas presentan valores intermedios más próximos a la primera actitud terapia (tabla LVII y gráfica 52).



Gráfica 52. Supervivencia acumulada por alternativa terapéutica.

Los pacientes tratados con cirugía, el 81% sobrevivieron al cabo del primer año, el 68% a los 5 y 10 años. Unos valores similares presentan las terapéuticas CX+RX y las otras terapias alternativas. Cabe destacar el descenso en la supervivencia a los 10 años por parte de la terapia CX+RX hasta el 38%, siendo un porcentaje inferior al de la terapia CX+QX, siendo ésta última la que presenta menor supervivencia media y menor supervivencia acumulada al primer año y al quinto.

Variable	Supervivencia (meses)	EE	Acumulada 1 año (%)	Acumulada 5 años (%)	Acumulada 10 años (%)
CX	132.8	7.5	81	68	68
CX+RX	116.3	11.6	84	63	38
CX+QX	52.4	8.5	66	43	43
Otras terapias	123.2	12.2	84	80	71

Tabla LVII. Supervivencia por alternativas terapéutica.

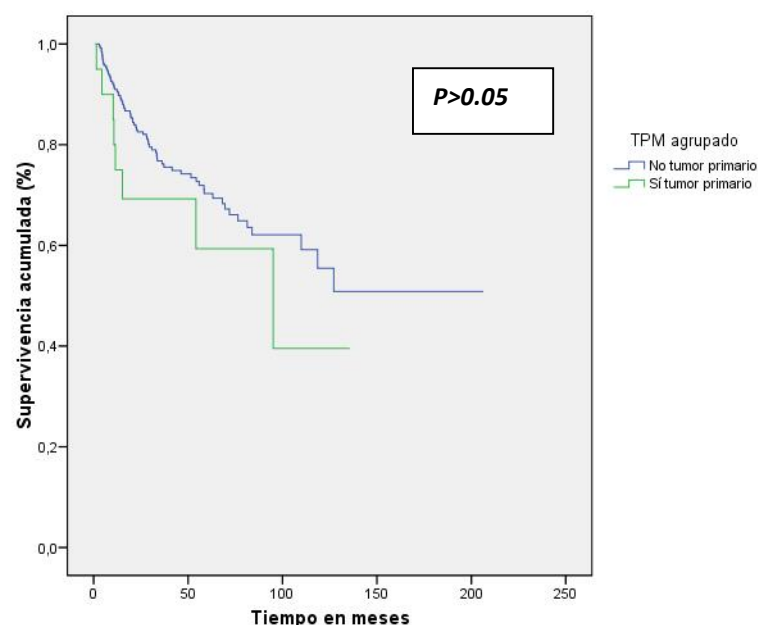
17.8. TPM

La supervivencia media de los pacientes en los que no se encontraron TPM superó en 4 años y 3 meses a la de los pacientes que sí los presentaron (131.6 vs 80.6, respectivamente). La supervivencia acumulada al quinto año entre los dos grupos fue similar (67% en ausencia de TPM y 64% en presencia de TPM). A pesar de $p>0.05$, existen diferencias entre las dos situaciones al primer año, disminuyendo la supervivencia de un 83% en el primer año en ausencia de TPM, a un 64% en presencia de éste. Lo mismo sucede a los diez años, descendiendo la supervivencia de un 52% a un 32% cuando en presencia de un TMGSM hay asociado un TPM. Ver tabla y gráfica inferior.

$P>0.05$

Variable	Supervivencia (meses)	EE	Acumulada 1 año (%)	Acumulada 5 años (%)	Acumulada 10 años (%)
No TPM	131.6	7.9	83	67	52
Sí TPM	80.6	14.1	70	60	40

Tabla LVIII. Supervivencia por presencia o ausencia de TPM agrupado.



Gráfica 53. Supervivencia acumulada por presencia o ausencia de TPM.

Al estudiar de forma desglosada los tumores primarios múltiples en TPM verdadero o como segundo tumor clínico, la supervivencia de los pacientes que presentan un TPM verdadero disminuye. Ver tabla LIX.

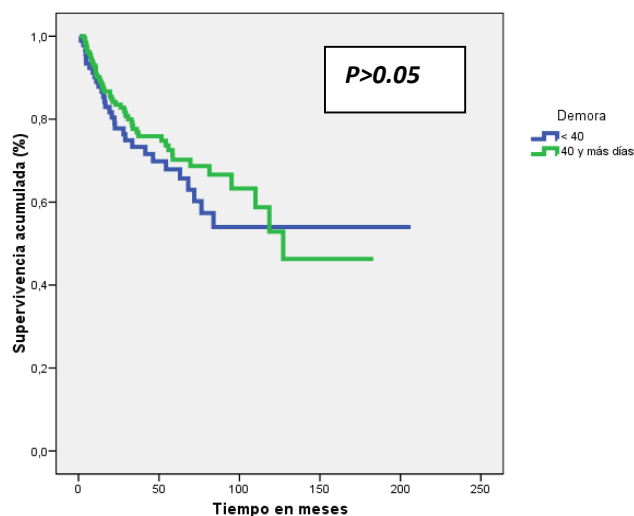
$P>0.05$

Variable	Supervivencia (meses)	EE	Acumulada 1 año (%)	Acumulada 5 años (%)	Acumulada 10 años (%)
No TPM	131.6	7.9	83	67	52
Sí TPM verdadero	76.6	15.6	64	64	32
2º tumor clínico	93.5	27.8	100	50	50

Tabla LIX. Supervivencia por presencia o ausencia de TPM

17.9. Demora

La supervivencia media hallada en los pacientes en los que el tratamiento se demoró 40 días o más fue de 118.5 meses, y en los que no hubo demora fue de 128.4 meses. Los resultados no fueron estadísticamente significativos, ya que existe un mayor porcentaje de individuos que sobreviven al primer año habiendo sido tratados en un tiempo superior a los 40 días (78% vs 84). %. Por el contrario, a los 10 años, sobreviven más pacientes si se les comenzó el tratamiento en un tiempo inferior a 40 días. (55% vs 47). Véase gráfica 54 y tabla LX.



Gráfica 54. Supervivencia acumulada por demora en el inicio del tratamiento.

Variable	Supervivencia (meses)	EE	Acumulada 1 año (%)	Acumulada 5 años (%)	Acumulada 10 años (%)
< 40 días	128.24	11.5	78	61	55
40 días o más	118.5	8.1	84	69	47

Tabla LX. Supervivencia por demora en el inicio del tratamiento

18. Análisis multivariante: Factores pronóstico independientes de la expectativa de vida. REGRESIÓN DE COX

El modelo de Cox nos orienta acerca de qué variables, que han resultado significativas en el análisis de Kaplan-Meier, actúan como factor pronóstico independientes sobre la supervivencia (positivos o negativos). Ver tabla LXI.

En este modelo hemos incluido las siguientes variables:

- Sexo
 - Mujer/ Hombre
- Edad
 - Menores de 60 años/ 60 años o más
- Localización
 - Parótida/Submandibular/ Sublingual/ Otros sitios contiguos a GSM/ GSM. SAI
- Histopatología
 - CME/CAQ/CCA/CexAP/O.C.E/O.N.E
- Extensión tumoral Cox agrupada.
 - Localizada/No localizada (Regional y diseminada)
- Tratamientos
 - CC/CX+RX/CX+QX/Otras terapias alternativas

	B	Sig.	Exp(B)	95,0% IC para Exp(B)	
				Inferior	Superior
Sexo: Mujeres	1,112	0,000	3,042	1,740	5,318
Edad media: Menores 60 años	0,618	0,035	1,855	1,044	3,295
Localización tumoral. Parótida	-	0,245	-	-	-
Submandibular	0,456	0,277	1,578	0,693	3,594
Sublingual	2,062	0,058	7,859	0,929	66,468
Sitios contiguos	1,293	0,229	3,643	0,442	29,992
GSM. SAI	0,041	0,918	1,042	0,476	2,278
Extensión: Localizada	1,291	0,000	3,637	2,106	6,281
Histología. ONE	-	0,004	-	-	-
CME	2,629	0,001	13,863	3,056	62,888
CAQ	1,530	0,077	4,616	,847	25,146
Cex AP	2,097	0,026	8,141	1,289	51,431
CCA	1,664	0,072	5,279	0,859	32,429
OCE	2,395	0,003	10,964	2,234	53,814
Tratamiento. Cx + QX	-	0,012	-	-	-
CX	-0,374	0,052	0,431	0,184	1,006
Cx+RX	0,842	0,005	0,296	0,126	0,696
Otras terapias	-0,836	0,003	0,187	0,062	0,561

Tabla LXI. Tabla de regresión de Cox.

En este modelo han resultado factores pronósticos negativos para la expectativa de vida.

-Sexo: Los varones, presentaron 3 veces más probabilidades de fallecer por causa del tumor que las mujeres (OR=3.042; IC95%= 1.74-5.318; $p<0.001$).

-Edad: Los pacientes ≥ 60 años, mostraron un riesgo de 1.85 más que los <60 años (OR=1.85; IC95%=1.04-3.295; $p=0.035$).

-Extensión tumoral: Los estadios regionales y diseminados, manifestaron 3.63 veces más de posibilidades de fallecer que los localizados (OR=3.637; IC95%= 2.106- 6.281; $p<0.001$).

-Histología: El carcinoma mucoepidermoide se presentó con el peor pronóstico, con un riesgo de 13,8 (OR=13.863; IC 95%= 3.056-62.88; $p=0.001$), seguido por otros carcinomas epiteliales, riesgo de 11 (OR=10.964; IC 95%= 2.234-53.814; $p=0.003$), y los carcinomas ex-adenoma pleomórfico riesgo de 8,14 (OR= 8.141; IC95%= 1.289-51.431; $p=0.026$), frente a los tumores no epiteliales que fueron los de mejor supervivencia.

-Tratamiento: La cirugía asociada a quimioterapia mostró el peor pronóstico.

La cirugía y radioterapia y las otras terapias alternativas se comportaron como factores pronósticos positivos frente a ser tratado con cirugía asociada a quimioterapia. La cirugía como tratamiento en exclusiva, prácticamente se comportó como factor pronóstico positivo, aunque no llegó a obtener significación estadística.

Capítulo V. DISCUSIÓN

19. Discusión de los Sujetos y métodos

19.1. De los registros de los tumores

La mortalidad producida por el cáncer se puede abordar bien reduciendo el número de casos nuevos cada año (incidencia), o incrementando las posibilidades de supervivencia y cura de aquellos que ya han desarrollado cáncer, mediante diagnósticos precoces y mejoras en el tratamiento⁽⁸⁾. La información de la supervivencia de un paciente diagnosticado de cáncer es junto con la incidencia y la mortalidad, imprescindible para el control del cáncer.

Las tasas más altas de supervivencia son las que nos proporcionan los ensayos clínicos randomizados, porque generalmente comparan nuevos tratamientos con el mejor tratamiento disponible en ese momento. El mayor inconveniente de este tipo de investigaciones es que seleccionan una muestra pequeña de pacientes escogidos y por ello se suelen incluir en los metaanálisis. Cuando los resultados son favorables, se incorporan a la práctica clínica rutinaria. Posteriormente es necesario evaluar si estos cambios introducidos tienen la repercusión que se esperaba en poblaciones mayores, en registros a nivel nacional o internacional ⁽⁶⁷⁾.

Las tasas de supervivencia obtenidas a partir de los registros de cáncer son necesarias para evaluar la eficacia de los diagnósticos y de los tratamientos. Esta información es más difícil de obtener y de interpretar que la procedente de los ensayos clínicos, puesto que, entre otros, implica aunar esfuerzos para conseguir definiciones de las enfermedades que sean comparables, tener un control de calidad de la recogida de datos y del seguimiento de los pacientes, métodos de análisis y comparación del efecto de los ítems recogidos sobre las supervivencias de las distintas poblaciones ⁽⁶⁸⁾.

Aunque para la incidencia del cáncer, desde los años 60 existe un estándar para comparar datos internacionales, en el caso de los datos de supervivencia, no se dispone de patrones estándar en Europa hasta 1993. Por todo ello, son de vital importancia los registros de cáncer, tanto poblacionales como hospitalarios. Aunque ambos registros están diseñados con objetivos y metodologías diferentes, son complementarios e igualmente imprescindibles⁽⁶⁹⁾.

Así el *National Cancer Data Base* es el registro de tumores hospitalario de la Comisión de cáncer del Colegio Americano de Cirujanos y de la Sociedad Americana del Cáncer, mientras que el SEER es prototipo de registro poblacional.

19.2. Sistema de intercambio de datos de cáncer de la Comunidad de Madrid

En nuestro caso, como se ha visto en sujetos y método, los datos proceden del Sistema de Intercambio de Datos de Cáncer (SIDC) de la CM. Este registro de tumores lleva en marcha desde el año 1989 y es un registro hospitalario con las ventajas e inconvenientes que esto supone.

Los objetivos de un registro hospitalario son fundamentalmente, facilitar el seguimiento de los pacientes para propósitos clínicos, proporcionar alternativas de tratamiento, informar sobre la supervivencia de los pacientes teniendo en cuenta las distintas localizaciones de cáncer, protocolos de tratamiento y la historia natural del cáncer. De igual forma, nos facilita el intercambio de información y la organización de estudios cooperativos con registros poblacionales de cáncer y otros registros hospitalarios a nivel nacional e internacional y nos ofrece información para el banco de datos internacional de cáncer⁽⁷⁰⁾.

Los registros hospitalarios pueden subdividirse en: subsidiarios de un solo hospital o bien multi-institucional, como es el caso del SIDC. En ellos la mejora de la atención al paciente se lleva a cabo teniendo protocolos y bases de datos comunes. Intentan establecer la historia natural y la etiología de los tumores⁽⁷⁰⁾.

Todos los pacientes han sido diagnosticados y tratados a nivel hospitalario. Sin embargo, no se pueden calcular incidencias, por posible sesgo de selección de los pacientes. Los resultados no son extrapolables a la población pero no se afecta la validez interna del estudio⁽⁷¹⁾. Además, hasta la fecha no registran variables que permitan calcular factores de riesgo, como el consumo de alcohol y tabaco, exposición al sol, u ocupación profesional, entre otros.

Sin embargo, ofrece datos de interés en cuanto a lo que se refiere a tratamiento, a evolución, diagnóstico histológico, extensión, tumores primarios múltiples, el retraso en el diagnóstico o en el tratamiento, entre otros. De igual forma la calidad del dato “causa de muerte”, primordial para el estudio de la supervivencia, es mucho más fiable en el hospital, puesto que el 100% de los registros se les ha realizado autopsia. Lo mismo ocurre con el diagnóstico histopatológico, confirmado mediante biopsia en el 100% de los casos.

La Base de Datos del Registro Central de Tumores del Sistema de Intercambio de Datos de Cáncer (SIDC) de la CM, ofrece información de una población superior a los dos millones de personas y lleva en marcha desde 1989.

Asumiendo la fiabilidad de las fuentes de las que se nutre el SIDC (léase historias clínicas, informes de anatomía patológica, registro de admisión de enfermos, altas médicas, Comités de Tumores y Servicios de Oncología Médica y Radioterápica) es un sistema que ofrece serias garantías en cuanto a información se refiere, pues a la confirmación de la veracidad de los datos (por el contraste entre las distintas fuentes) se une los propios mecanismos de control de calidad que tiene el sistema, como ha demostrado de forma fehaciente en los últimos años González Navarro ⁽⁶⁸⁾.

19.3. Del concepto de Glándulas salivales mayores y de su relación con la cavidad oral

La AJCC define las neoplasias malignas de glándulas salivales como las “lesiones localizadas en la glándula parótida, submandibular y sublingual”. Los tumores malignos de glándulas salivales menores del tracto aerodigestivo no se engloban dentro de los tumores malignos de glándulas salivales clasificándose de acuerdo con su lugar de origen en la cavidad oral⁽⁶⁴⁾.

Mientras que, el programa SEER del NCI (*National Cancer Institute*) considera los tumores malignos de glándulas salivales como una entidad aparte, pero sin subdivisiones ⁽¹⁵⁾.

En el Registro de Cáncer del SIDC de la CM se registran todos los tumores siguiendo la tercera revisión de la Clasificación Internacional de Enfermedades para Oncología (CIEO-3). De esta manera, los casos incluidos en nuestra base de datos corresponden con aquellos pacientes que presentaron un tumor con los dígitos C07 y C08. Queda de tal forma incluida la glándula parótida (C07) y otras partes sin especificar de las glándulas salivares mayores (C08). Dentro del grupo C08 existen distintas subcategorías como son la de glándula

submandibular (C08.0), sublingual(C08.1), sitios contiguos a glándulas salivales (C08.8) y glándulas salivales mayores SAI (*sine alter indicatio*)(C08.9). La OMS define como tumor maligno de sitios contiguos de glándulas salivales, los tumores que sobrepasen el límite de dos o más subcategorías y cuyo sitio de origen no se pueda determinar ⁽⁷²⁾.

Es también bastante habitual que el cáncer de glándulas salivales mayores se encuentre englobado conjuntamente con los de la cavidad oral, falseando los resultados en incidencia, mortalidad y supervivencia.

Anatómicamente, la AJCC considera cavidad oral desde la línea de unión del bermellón hasta la separación del paladar duro y blando como límite superior y la V lingual a nivel inferior. Dentro de este grupo se incluirán los tumores de glándulas salivales menores que pueden aparecer en cualquier localización nombrada a excepción de la encía y la región anterior del paladar duro. Sin embargo, no deberían englobarse los de glándulas salivales mayores, ya que es anatómica y oncológicamente incorrecto⁽⁶⁴⁾.

Además no sólo puede estar agrupado en una categoría como “cavidad oral”, sino que en algunos registros engloba también a la faringe, “cavidad oral y faringe”, y en ocasiones, incluso dentro de “Cabeza y cuello”. Evidentemente aunque agrupan neoplasias con muchos rasgos comunes, las diferencias son también muchas.

Su baja incidencia y baja mortalidad no justifican que no se registren de forma independiente dentro del conjunto de los tumores de la cavidad oral. Son muy pocos los registros de tumores que los contemplan como sublocalización.

Sin embargo, para poder proceder en la clínica de forma adecuada es necesario conocer su incidencia, mortalidad y supervivencia para poder establecer unos criterios comunes para su abordaje diagnóstico y terapéutico.

Es precisamente ese diferente comportamiento el que podría estar falseando los datos del total del conjunto de cabeza y cuello, y de c. oral, etc. y el que justificaría que se incluyera siempre como sublocalización.

19.4. Consideración de las variables empleadas. Supervivencia

- **La supervivencia**

La supervivencia de un paciente con cáncer se estima como la probabilidad acumulada de estar vivo un tiempo determinado desde el diagnóstico, y tiene en cuenta la mortalidad debida al tumor y a todas las demás causas⁽⁷³⁻⁷⁶⁾.

Generalmente las tasas de supervivencia se presentan en un periodo determinado de tiempo que suele ser a los 5 años (también es frecuente a los 3 años). Se consideran censurados todos los pacientes vivos con cáncer cuando se realiza el análisis o fallecidos por causa diferente al tumor primario.

La supervivencia causa-específica es aquella que considera exclusivamente la mortalidad debida a la progresión del tumor. Esta supervivencia causa específica se consigue por el cruce de los datos registrados con las causas de mortalidad. Sin embargo, en algunos países este cruce de datos no es posible bien por problemas de confidencialidad, bien por la cantidad de recursos que se precisan o porque la calidad de la información sobre la causa de la muerte no es la deseable^(74;76). Así pues se ha desarrollado el concepto de supervivencia relativa que es la razón entre la supervivencia esperada en un grupo de pacientes con cáncer y la esperada de la mortalidad en la población general^(8;77-80). Su objetivo es evitar el efecto en la supervivencia de la muerte del paciente debida a causas que no son el tumor primario. Además permiten comparar las supervivencias de distintos grupos etarios⁽⁷⁵⁾. En ocasiones, el concepto de supervivencia relativa se ha hecho paralelo al de supervivencia causa específica (teniendo en cuenta únicamente la muerte por causa del cáncer). Así se diferencia de aquella supervivencia total o global, calculada en base a la muerte del paciente sin especificar su causa.

Es necesario tener presente, no tanto en el caso de las glándulas salivales mayores, pero sí especialmente en el caso del cáncer de la cavidad oral, la supervivencia global es muy diferente de la supervivencia causa específica. Estos pacientes suelen presentar una alta tasa de muerte por causas no relacionadas con el tumor debido a los serios problemas cardiovasculares y pulmonares que suelen presentar por sus hábitos de fumar y beber⁽⁸¹⁾.

Así, todo ello conlleva una mayor dificultad a la hora de establecer comparaciones entre los diferentes estudios. De igual forma, anteriormente se calculaba la supervivencia global, actualmente hay una tendencia de dividir el estudio de la supervivencia en distintos

periodos temporales (trienios, quinquenios o decenios). Con ello, se evita que ciertos factores influyan en una determinada época y obtengamos una supervivencia global falseada. Los autores no terminan en ponerse de acuerdo sobre cuál es el periodo de estudio correcto, el programa americano SEER lo establece en tres años , registro que nosotros hemos tomado de referencia^(26,82).

20. Discusión de los Resultados

20.1. Población de estudio. Tendencia. Edad y género

La incidencia de los TMGSM oscila entre 1.0 y 0.7 por cada 100.000 individuos en EEUU (según el programa SEER) para hombres y mujeres respectivamente^(83;84). A nivel europeo la IARC estima una incidencia similar del 0.9 ASR (W) para todas las edades y ambos sexos⁽⁴⁾.

Tal y como ya se ha presentado, la mayoría de los registros se centran en el estudio del cáncer en la cavidad oral, no contemplando la sublocalización “glándulas salivales”, sesgando los datos del conjunto.

Nuestra serie junto diversos registros europeos como el de Irlanda, Islandia o Alemania muestra una tendencia ligeramente ascendente a lo largo de los años que constituyen el estudio^(24;85). Recientemente en EEUU, se registró de igual manera un incremento en la incidencia pasando 6.3% en el periodo 1974-1976 a un 8.1% en el periodo 1998-1999 ⁽⁸⁶⁻⁸⁸⁾.

Por el contrario, Bezerra de Souza et al. registra una tendencia descendente a lo largo de los años de estudio (1978-2002), obteniendo los datos a partir de registros de distintas regiones españolas tales como Albacete, Asturias, Granada, Murcia, Navarra, Tarragona y Zaragoza ⁽²⁵⁾.

La causa de este aumento en la tendencia no está clara, algunos autores señalan al VIH, VEB y otros virus ^(86;89). En poblaciones esquimales de Alaska y Canadá se ha observado una incidencia más alta de cáncer de glándulas salivales asociándose al VEB. Sin embargo, esta asociación no se ha encontrado en otras poblaciones y necesita ser mejor estudiada ⁽⁹⁰⁾. Un análisis de los datos de los registros de cáncer de nueve áreas de Estados Unidos, entre 1975 y 2001, reveló un aumento del 20% en la incidencia de cánceres de glándulas salivales mayores. Según las conclusiones del estudio, la utilización de rayos X en el tratamiento odontológico-médico u ondas de teléfonos móviles podrían ser los responsables del aumento ⁽⁹¹⁾.

Actualmente, el conocimiento científico sobre la etiología de este grupo de cánceres es insuficiente y ante la variedad de factores de riesgo que se han asociado a los cánceres de glándulas salivales mayores, es difícil identificar la razón del aumento en la incidencia.

Estudios actuales detectan de igual manera una asociación del uso de teléfonos móviles con cambios en el perfil inflamatorio de las citoquinas (IL-10, IL-1 β) de parótida⁽³⁸⁻⁴⁰⁾.

Sin embargo, no puede rechazarse la hipótesis de fluctuaciones en las tasas. La baja incidencia de los cánceres de glándulas salivales hace imprescindible la realización de estudios analíticos multicéntricos, con el objetivo de ampliar el tamaño de la muestra, reducir el efecto de variables de confusión y obtener resultados más fiables.

La edad media de nuestra población (60.46 ± 19.48 años) coincide con la edad media de aparición de dichos tumores encontrada en la literatura. La mayoría de los estudios tanto a nivel europeo como en registros americanos, la establecen entre los 60 y 70 años^(29;57;92). El registro americano SEER, tomado en muchos artículos como referencia lo establecen en 62.5 años. Sin embargo, en otras regiones menos desarrolladas o en vías de desarrollo, presentan una menor esperanza de vida y menos recursos económicos para establecer un diagnóstico y un tratamiento más precoz^(7;93), por lo que la edad media de aparición de tumores en dichas regiones es menor⁽¹⁵⁾. Así estudios realizados la región africana de Zimbabue, la edad media descendería hasta la cuarta década de vida,⁽¹⁸⁾ o hasta la 5ª década de vida para los estudios realizados a población mejicana^(17;94). Es preciso tener en cuenta que estos registros incluyen los tumores malignos de glándulas salivales menores de forma conjunta con los de glándulas salivales mayores⁽³⁶⁾.

En nuestro registro se observa un aumento en el número pacientes diagnosticados de tumores malignos de glándulas salivales a medida que los individuos son más mayores. Ésta misma tendencia se observó en diferentes registros como el SEER y Nordcan, siendo mayor el riesgo para los individuos mayores de 65 años^(26,82;94;95). Así, el SEER establece que el riesgo de desarrollar cáncer de glándulas salivales con 25 años de edad sería de 0.002, a los 60 años es de un 0.01 y a los 85 años es de un 0.031^(26,82).

Éste incremento en la incidencia con la edad, se debe a que las histologías más frecuentes como el CME, CAQ, ONE suelen presentarse entre los 60-70 años. Únicamente los tumores de origen no epitelial son más frecuentes en individuos más jóvenes⁽⁴⁵⁾.

Así mismo, los tumores de cabeza y cuello son más frecuentes en varones que en mujeres, esta diferencia se hace más evidente a nivel de la laringe con un ratio de 2:1⁽²⁴⁾. Sin embargo, con respecto a Los TMGSM, el ratio es equitativo (1:1)⁽²⁴⁾. Nuestros datos y estudios similares muestran de igual forma un ratio ligeramente favorable para los varones (1.14: 1)^(12;24;96). Según Nordcan, el número de casos en varones está disminuyendo, con lo que cabría plantearse la hipótesis de un posible cambio en la razón de sexo⁽¹²⁾. Sin embargo, en nuestra serie el número de casos aumenta en ambos sexos. Estudios de países africanos muestran un mayor número de casos entre las mujeres, con una edad de presentación también menor^(36;97-99). Sin embargo, debemos tener en cuenta que en dicha serie el CAQ es el tumor más frecuente aplicándose una incorrecta clasificación de las histologías tumorales⁽⁵⁷⁾.

Las mujeres con TMGSM son más jóvenes que los varones, así lo confirman nuestros datos (60.9 Vs 59.9) y datos de distintos registros de tumores como el del Reino Unido (1993-1997) y Nordcan⁽¹²⁾. Boukheris H et al. establece una edad media para varones a los 63 años (61 años en nuestra serie) frente a los 59 años de las mujeres (60 años en nuestra serie)⁽¹⁶⁾.

20.2 Localización

Existe unanimidad en la literatura al indicar que la parótida es la localización más afectada por los TMGSM. En nuestra serie la parótida albergó el 61.74% de los todos casos^(18;43;92;96;98;100;101).

La glándula submandibular fue la segunda localización en frecuencia, seguida de la sublingual. Diversos estudios no refieren ningún caso en esta última localización confirmando así su baja incidencia^(55;96).

Sin embargo, existe un patrón característico y es que a medida que disminuimos en el tamaño de la glándula, mayor es la probabilidad de que se trate de un tumor maligno^(36;97). De tal forma que el 15-32% de todos los tumores localizados en la glándula parótida son malignos, el 41-45% de la glándula submandibular y el 70-90% de la glándula sublingual. La causa por la que la malignidad tumoral aumenta a medida que la glándula afecta disminuye de tamaño se debe a la mayor afinidad por histologías más agresivas (CAQ, CME de alto grado,...) Así mismo, el diagnóstico es más precoz cuando se presentan masas a nivel parotídeo, puesto que la presencia de tumoración o en casos más extremos la posible

afectación del nervio facial, condiciona una mayor y más temprana demanda de atención médica por parte de los pacientes ^(94;102).

- **Localización tumoral, edad y género**

Los datos de nuestra casuística ($p \leq 0.001$) y datos de la literatura⁽²⁴⁾ nos indican que la localización más frecuente para los dos grupos de edad fue la parótida, seguida de la submandibular, sitios contiguos y finalmente glándula sublingual. De igual manera, los TMGSM son más frecuentes en varones para todas las localizaciones excepto para la glándula submandibular, que afecta en mayor medida en mujeres⁽²⁴⁾.

La literatura relaciona la localización parótida y submandibular con edades mayores a 60 años ⁽⁹⁹⁾. La edad media los tumores de parótida es ligeramente mayor que la observada en la glándula submandibular (60.6 años frente a los 59.3 años de la submandibular). Sin embargo, la localización de sitios contiguos a glándulas salivales es mucho más frecuente en individuos menores de 60 años, con tipo histológico de CAQ u ONE en un 75% de los casos ⁽⁹⁴⁾. Parece pues, observarse una relación entre localizaciones de menor tamaño, individuos de menor edad e histologías de mayor agresividad⁽¹⁰³⁻¹⁰⁶⁾.

20.3. Histopatología

En las glándulas salivales mayores se asientan tumores con una alta variabilidad histológica. Existen más de 38 subtipos de tumores epiteliales, así como diversos tumores no epiteliales^(36;94). Por todo ello, llevar a cabo un correcto diagnóstico y establecer un sistema de clasificación resulta muy complejo ⁽¹⁰⁷⁾.

En primer lugar, es importante tener en cuenta que en los adultos el 95% de los tumores malignos de glándulas salivales son epiteliales. Sin embargo, la mayoría de los tumores en glándulas salivales en los niños son no epiteliales, predominando los tumores de origen vascular ⁽²⁹⁾. Nuestros datos coinciden de forma significativa con que la mayoría de los casos de tumores en niños son de origen no epitelial, a pesar del bajo número de casos de nuestra muestra ⁽⁹⁴⁾.

Existe mucha controversia sobre cuál es el tipo histológico más frecuente. En nuestro estudio se observa un claro predominio por parte del CME (32.27% del total). Estos datos concuerdan con las de otros estudios en regiones como Jordania⁽¹⁰⁸⁾, Reino Unido⁽⁹⁷⁾, Estados Unidos⁽¹⁰⁹⁾, India⁽¹¹⁰⁾, Brasil ⁽⁹⁶⁾, Nigeria ⁽¹¹¹⁾, Uganda ⁽¹¹²⁾, Sri Lanka ⁽¹¹³⁾ y la OMS, que

establecen al igual que nuestros datos, el CME como el tumor maligno más frecuente de las glándulas salivales ⁽³⁶⁾.

Según Whalberg et al. en 2002, no sólo el CME fue más frecuente, si no que al aumentar el número de casos de CME se observa un descenso de CexAP ⁽⁹⁹⁾.

Sin embargo, estudios en otras regiones, como China⁽¹¹⁴⁾, Irán⁽¹⁰¹⁾, Congo⁽¹⁰⁰⁾ o Kenia⁽¹¹⁵⁾, establecen el CAQ como el tumor maligno más frecuente (datos recogidos por la tabla LXII)^(55;116;117).

País	Ratio CCA:CME
Irán	50:30
Irán Oeste	3:15
China	681:673
UK	62:85
Italia	8:15
Jordania	12:38
Congo	44:22
Brasil	39:67
Uganda	36:25
EEUU	0:20
Bratislava	65:53
Nigeria	1:18
Sri Lanka	96:154
India	123:171
Nuestra serie .SICD. 1990-2011	37:101

Tabla LXII. Distribución comparativa de casos de CME-CAQ en los distintos estudios

Las altas cifras de CAQ puede deberse a diferentes criterios de inclusión y a la diversidad a la hora de clasificar las lesiones, ya que distintas entidades tumorales se catalogaban como CAQ, hasta la nueva clasificación de la OMS en 1991^(36;97;118).

De acuerdo con nuestros datos, varios autores presentan el CAQ como el segundo tumor más frecuente tras el CME ^(94;96;118). Sin embargo, la OMS establece que el CME es el

tumor más frecuente (21.8%), seguida del adenocarcinoma polimorfo de bajo grado de malignización (7.1%) y CCA (6.3%) ⁽¹⁸⁾. Estos datos coinciden con los de nuestra serie, ya que la alta prevalencia del PGLA que refiere la OMS puede deberse a que afecta más frecuentemente a glándulas salivales menores, entidad que no contempla nuestro estudio ^(36;97;119).

- **Histopatología, género y edad**

La histopatología más frecuente en ambos sexos y para todas las edades fue el CME, pero especialmente en el varón y los individuos de mayor edad.

Whalberg et al. 2002 junto con otros autores ^(36;45;99) de la literatura confirman nuestros resultados, al observar que la razón de sexo fue favorable para los varones en histologías como el CME y OCE. Mientras que para la mujer fue favorable para histologías como CAQ y CCA ^(18;102). Existe igualmente una clara predilección del CCA y sobretodo el CAQ por los individuos más jóvenes. ^(94;99). Múltiples autores consideran el CAQ, como el TMGSM más frecuente en mujeres, siendo en nuestra casuística el tercero con un 18.6% ^(18;97).

Sin embargo, existe controversia, ya que muchos estudios con alta incidencia en CAQ, son estudios previos a la nueva clasificación de la OMS del 2005, o incluyen tanto tumores malignos de glándulas salivales mayores como menores ⁽¹⁸⁾.

- **Histopatología y localización**

Para Jones et al.2007 y otros ⁽⁹⁹⁾ el tumor maligno más frecuente en parótida es el CME ^(97;120). Sin embargo, en la glándula submandibular existe una predilección por el tipo histológico CAQ ,sobre todo en mujeres ⁽⁹⁴⁾. Unos resultados similares e incluso más contundentes se obtuvieron en nuestra serie, ya que el 40.8 %de todos los tumores de parótida eran CME y el 31.6% de todos los tumores a nivel de la glándula submandibular eran CAQ. Diversos estudios han observado una asociación entre la histología CAQ, mujeres, presentación a edades más jóvenes y localización en submandibular ^(92;99;120).

20.4. Extensión

La extensión de un tumor en el momento del diagnóstico nos permite orientarnos sobre la calidad de la atención sanitaria básica y de los de los criterios diagnósticos oncológicos aplicados por el sistema sanitario. Así mismo, puede servirnos de indicador de la eficacia en la educación de la población en términos de cuidado de salud.

El número de casos de extensión desconocida nos servirá de indicador de calidad del registro de estudio. Cabe destacar, que en nuestra serie únicamente se registraron un 2.01% de casos desconocidos. Un porcentaje mucho menor que el registrado por el programa SEER (7%) o el Registro Nacional de Irlanda que alcanza incluso hasta la mitad del número de casos (50%)^(24;82). Nuestro registro al ser hospitalario, tiene la ventaja de presentar todos los diagnósticos confirmados mediante biopsia, siendo éste otro indicador de calidad del registro.

En la literatura existen múltiples clasificaciones sobre la estadificación de los tumores malignos de glándulas salivales. Muchos autores utilizan el sistema TNM y otros como el SICD, SEER o IARC, el sistema LRD. Por ello, existe gran dificultad a la hora de comparar los distintos estudios entre sí, siendo necesario aplicar la tabla de correspondencia entre ambos sistemas indicada en la AJCC. Véase tabla XIII ⁽⁶⁴⁾.

De tal forma podemos considerar, los estadios I y II, así como los casos de estadio III o IV en ausencia de afectación linfática o metástasis, como formas localizadas. La forma regional correspondería con el estadio III con afectación linfática y el estadio IV sin metástasis. Finalmente, la forma diseminada sería un estadio IV C, con metástasis.

Datos del registro SEER para 2002-2006 nos refieren que el 43% de los casos de cáncer de glándulas salivales son diagnosticados cuando el cáncer aún está confinado al sitio primario (estadio localizado); el 33% se diagnostican cuando el cáncer ha diseminado a nódulos linfáticos regionales o más allá del sitio primario, y el 17 % se diagnostican cuando el cáncer ya ha metastatizado^(26,82). Nuestra serie, así como los datos del registro finés, presentan unos datos mejores que los del programa SEER, duplicándose prácticamente el número de casos localizados (61.74%) y reduciéndose a más de la mitad los casos diseminados (7.38%) ^(96;121).

Teniendo en cuenta la clasificación TNM, los datos del Registro de Irlanda muestran un porcentaje de tumores en estadio I del 18%, en estadio II del 8%, en estadio III del 4% y en estadio IV del 20%, observándose un predominio del estadio I y IV ⁽²⁴⁾. Una distribución similar se observó en Finlandia. En E.E.U.U y Zimbabue únicamente un 8-9% de los tumores malignos presentaron un crecimiento rápido ^(18;122). Todos estos datos corroboran los resultados de nuestra serie, concluyendo que los tumores malignos de glándulas salivales mayores presentan generalmente un crecimiento lento no muy agresivo. Sin embargo, tras el estadio I, la siguiente forma de presentación es el estadio IV, por ello, es importante llevar

a cabo un diagnóstico precoz. Un 10% de los TMGSM presentarán parálisis facial, y un 18% presentaron infiltración en piel y ulceración y hasta un 30% de los casos se asociaron con dolor, según resultados de Chizdonga et al. , siendo todos éstos, signos de mayor malignidad tumoral⁽¹⁸⁾.

- **Extensión y sexo/edad/localización**

Datos del Registro finés corrobora nuestros resultados, al indicar que la localización y el género no condicionan el estadio al diagnóstico, aunque sí observaron un mayor número de casos en estadio I para la localización parótida.

La edad por el contrario, presentará una mayor influencia en el estadio tumoral, aumentando los casos en estadio localizado de forma progresiva y significativa al aumentar la edad de los individuos en quinquenios^(94;96;121).

- **Extensión e histología**

La histología, en función de su grado de malignidad, nos condiciona lógicamente el estadio al diagnóstico, en especial para los CAQ y CME. Sin embargo, diversos tumores se clasifican directamente como tumores de alto, medio o bajo grado tumoral, sin considerar la posibilidad de una variación en su malignidad y consecuentemente establecer distintos grados dentro del mismo⁽¹⁰⁷⁾.

Los tumores de origen no epitelial son los que se asocian a un mayor número de casos diseminados, poniendo de manifiesto la gran agresividad de tumores tales como melanomas o ciertos linfomas. Sin embargo, considerando los tumores de origen epitelial, serán el CME y el grupo heterogéneo, O.C.E, las formas más frecuentes cuando un individuo presenta estadio diseminado (25% respectivamente). De acuerdo con la literatura y los datos de nuestra serie el CME presenta un patrón característico de variabilidad de agresividad en función de que se trate de un CME de alto, medio o bajo grado, y con ello tenga una mayor o menor agresividad. Así mismo, dentro del grupo O.N.E existen ciertas histologías de mayor agresividad como el carcinoma salival ductal, adenocarcinomas SAI o carcinoma de células pequeñas y grandes indiferenciadas y otras de menor agresividad como el PGLA o el carcinoma epitelial-mioepitelial. Para la mayoría de los autores el CAQ es un tumor de gran agresividad y con gran afinidad de afectación neural, por lo tanto existe un mayor riesgo de diseminación. Este potencial de malignidad es observado en nuestra muestra, siendo el 5% de los casos diseminados tumores de ésta histología. Únicamente los grupos CCA y CexAP

estuvieron exentos de casos diseminados, corroborando la menor agresividad, sobre todo del CCA ⁽⁹²⁾. En las situaciones en las que se produce una diseminación del tumor o metástasis a partir de TMGS, las localizaciones más afectadas son en primer lugar los pulmones (80%), seguidas de hueso (15%), hígado y otras localizaciones (5%).

El CAQ, adenocarcinomas NOS, CME de alto grado, carcinoma de células ductales o células pequeñas son los que muestran la mayor tasa de metástasis (más del 50%) ^(18;36;94).

20.5. Tratamiento

Las opciones de tratamiento de los TMGSM incluyen la cirugía, radioterapia, quimioterapia o una combinación de éstas. La selección del tratamiento variará como han mostrado nuestros resultados en función del tipo y estadio tumoral o incluso como indica la literatura, la salud general del paciente y el impacto sobre la posibilidad de curación y calidad de vida del paciente. Coincidimos plenamente con los protocolos terapéuticos que avalan a la cirugía como tratamiento “gold standard” (47.32% de los casos). Sin embargo, su combinación con radioterapia será esencial en el tratamiento de determinadas histologías o estadios tumorales. (33.56% de los casos). La escasa aplicación de la quimioterapia en los TMGSM se manifiesta con el pequeño porcentaje observado en nuestra serie (6.36%) ^(24;92).

Según el registro de Irlanda, la localización glándulas salivales es una de las regiones de cabeza y cuello más frecuentemente tratadas en un inicio con cirugía (65%). En cuanto al tratamiento con radioterapia y quimioterapia, el porcentaje disminuye siendo la región de la cabeza y cuello en la que menos se utiliza⁽²⁴⁾.

- **Tratamiento y sexo, edad, localización**

Tal y como muestran nuestros resultados y la literatura al respecto, la cirugía es siempre el tratamiento más eficaz con independencia del sexo, edad y localización tumoral. Sin embargo, a medida que disminuye el tamaño de la glándula en la que asienta el tumor, su malignidad es mayor y las posibilidades de tratamiento quirúrgico disminuyen aumentando en su lugar la radioterapia y/o quimioterapia, como han mostrado nuestros casos en la localización submandibular ^(106;123;124). Por otro lado, se ha estudiado la posibilidad de aplicación de factores hormonales en el tratamiento de TMGSM. Sin embargo, los resultados no son determinantes y son necesarios más estudios al respecto ⁽³⁶⁾.

- **Tratamiento e histología**

La cirugía es el tratamiento de elección independientemente del tipo de tumor. Sin embargo, cada grupo histológico presenta una agresividad diferente por lo que será necesario en determinadas circunstancias, la asociación cirugía con radioterapia o quimioterapia⁽³⁶⁾. El tipo histológico que plantea una mayor controversia es el tratamiento para la histología de CAQ, en el cual el *gold standard* no es la cirugía únicamente, si no su asociación con radioterapia. Esto se debe a una mayor agresividad y posibilidad por parte de dicho tumor de diseminarse por vía perineural^(123;124). Debido al diseño propio del estudio, podemos indicar el tipo de tratamiento (cirugía, radioterapia o quimioterapia) pero no podemos establecer exactamente la secuencia terapéutica empleada dentro de cada tratamiento.

Los tumores no epiteliales, sobre todo linfomas Hodgkin o no-Hodgkin, presentan como tratamiento de elección, la quimioterapia (terapia CHOP o COMP para el Linfoma no Hodgkin). En los linfomas de Burkitt, puede incorporarse la cirugía como tratamiento previo a la quimioterapia. En caso de tratarse de un linfoma Hodgkin, las opciones terapéuticas serían quimioterapia, radioterapia, o terapias alternativas como anticuerpos monoclonales o trasplante de células madre^(57;96).

- **Tratamiento y estadio**

Podemos indicar que nuestra serie sigue las directrices del ACS. De acuerdo con ello, los tumores de extensión localizada (Estadio I y II), el tratamiento más frecuente es la cirugía, recomendándose la radioterapia coadyuvante en los casos de cáncer de grado alto o si los bordes de la muestra son positivos^(2;7;102;107).

Los tumores en estadio regional (estadio III) requieren una cirugía más extensa (27.9% de los casos en nuestra serie) o asociada a radioterapia (50% de los casos en nuestra serie), sobre todo, en estadios avanzados y presencia de márgenes positivos⁽¹²⁴⁾.

En algunos casos se puede aplicar quimioterapia aunque aún está en controversia. La radioterapia, con o sin quimioterapia, es el tratamiento ideal en casos en los que es imposible la cirugía.

En los tumores en estadio IV, la curación no siempre es posible, por lo que la radioterapia es el tratamiento idóneo inicial. Muchas veces se combina con quimioterapia (18.2% de nuestra serie) o terapias alternativas (31.8% de nuestra serie)^(102;107;124).

Múltiples autores han demostrado una mejora en el control locorregional de los

tumores malignos de glándulas salivales con la aplicación de radioterapia postoperatoria ⁽¹²⁵⁻¹²⁷⁾.

En cuanto a las terapias alternativas químicas, no se ha demostrado una mejoría en la tasa de control del tumor a la aplicación de un único agente. Sin embargo, esta tasa mejora al asociarse distintos componentes como ciclofosfamida, doxorubicina y cisplatino ⁽¹²⁸⁻¹³¹⁾.

Muchos estudios nos indican como factor pronóstico negativo más importante en el fracaso del control regional del tumor, remarcando la importancia de instaurar un diagnóstico y una terapéutica adecuada para su abordaje ⁽¹²⁴⁾.

20.6. Demora

Se establece un tiempo de demora de 40 días según lo indicado por la Comunidad Autónoma de Madrid. No se ha observado que ninguna de las variables estudiadas se relacionara con una mayor demora. El patrón característico de crecimiento lento de la mayoría de las histologías no permite excusarse a la hora de intentar establecer un diagnóstico y tratamiento lo más precoz posible, aumentando así las posibilidades de un control locorregional del tumor y una mejora en la supervivencia. Celedón et al. , nos indica que los TMGSM suelen detectarse en un estadio precoz (T2). Normalmente debido a una mayor consulta por afectación estética en el caso de la parótida^(12;102).

20.7. Tumores primarios múltiples

En las últimas décadas se ha observado un incremento del desarrollo de más de un cáncer, en una misma persona a lo largo de su vida. Esto se debe, en parte, al aumento de la supervivencia de los enfermos de cáncer por la aplicación de nuevos tratamientos con fármacos quimioterápicos y radioterapia, carcinogénica en sí misma, que favorece el desarrollo de segundas neoplasias ⁽¹³²⁾.

En nuestra población los TPM constituyeron un 7.07 %, aparentemente corresponde con un porcentaje pequeño, sin embargo, es necesario su consideración ya que la presencia de TPM se relacionará de forma clara con una menor supervivencia. Así mismo, los TPM se asocian sobre todo con situaciones de tumor previo de mayor extensión (diseminada) o histología más agresiva. Dentro de las glándulas salivales existen pocos estudios enfocados a la asociación TMGSM y presencia de tumores primarios múltiples. Whitt et al. en 2008, indican que existe una mayor frecuencia de tumores múltiples de glándulas salivales con la misma histología que con diferente, esto sugiere la posibilidad de existencia de un factor

genético común, más que un simple evento casual⁽¹³³⁾. El adenocarcinoma de células acinares bilateral fue la forma más frecuente. Suelen aparecer normalmente como tumores sincrónicos, más que metacrónicos, siendo el tiempo de aparición entre uno y otro de 4.5 años de media⁽¹³³⁾.

Una de las asociaciones más estudiadas entre la presencia de TMGS con tumores a nivel de la cavidad oral o extraglandulares han sido los carcinomas de tiroides y de mama^(119,134). Uno de los primeros estudios realizados al respecto fue el de Berg et al. en 1968, el cual demostró que al padecer cáncer de glándulas salivales aumentaba hasta por ocho veces la posibilidad de padecer cáncer de mama⁽¹³⁴⁾. Autores como Prior y Waterhouse encontraron un riesgo 2 veces mayor de tumores de mama en pacientes que habían padecido TMGSM, una cifra inferior a la del grupo de Berg⁽¹³⁵⁾. Sin embargo, otros autores no observaron ninguna asociación entre ambos tumores⁽¹³⁶⁻¹³⁹⁾.

Teniendo en cuenta datos del registro nacional danés, un estudio realizado por Schou et al. no hallaron un aumento significativo de tumores de glándulas salivales tras padecer cáncer de mama⁽¹⁴⁰⁾.

Más allá de su asociación con el cáncer de mama, se han hallado asociaciones con otros tumores como el cáncer de colon, laringe, pulmón, próstata y piel tras padecer cáncer de glándulas salivales. Invertiendo la secuencia temporal, se ha hallado presencia de cáncer de glándulas salivales tras padecer cáncer de pulmón⁽¹⁴¹⁾, carcinoma escamoso de piel⁽¹⁴²⁾ y carcinoma de células escamosas de conjuntiva⁽¹⁴³⁾.

Goldstein et al. 1997, halla asociación entre meduloblastoma, TMGSM y radiación. Dong et al 2011, estudiará la asociación entre tumores hematolinfoproliferativos y TMGSM, aunque son necesarios más estudios al respecto^(42;50).

A pesar de su baja frecuencia de TPM en GSM, es importante mantener la vigilancia en estas localizaciones en aquellos pacientes que hayan sufrido un cáncer en otras localizaciones, especialmente de mama, en aras de llevar a cabo un diagnóstico precoz.

20.8. Causa de muerte

El cáncer de glándulas salivales, presenta una letalidad estable, no se produce un aumento de muertes, a pesar de que su incidencia muestra un ligero aumento⁽⁸⁶⁻⁸⁸⁾.

Presenta una excelente supervivencia en casos diagnosticados tempranamente y constituye una parte muy pequeña del total de muertes ocasionadas por cáncer oral^{(59;86-}

^{88;99}). Nuestros datos reflejan un ligero pico de letalidad entre los años 1999-2001, debido al funcionamiento intrínseco del SIDC (por aumento del número de casos) y no se relaciona con el comportamiento del tumor ($p \leq 0.001$).

Registros como el americano SEER (periodo 2000-2011)^(26,82), o el británico Oxford Cancer Intelligence Unit en 2010⁽¹⁴⁴⁾, confirman nuestros resultados al observar que la letalidad permanece estable. La mortalidad para ambos sexos ajustada a la edad en EEUU, durante el periodo 2000-2011, permanece en torno a 0.24 X 100.000, observándose las primeras defunciones a partir de los 30-34 años, con una tendencia marcadamente ascendente a lo largo de la vida de los pacientes⁽²⁶⁾. Los datos arrojados sobre incidencia, supervivencia y mortalidad por Oxford Cancer Intelligence Unit en el año 2010, encuentran un incremento en la incidencia de los tumores de glándulas salivales en torno a un 37%⁽¹⁴⁴⁾.

Sin embargo, no encuentran ninguna razón clara, pero indican que el estudio de los diferentes subtipos histológicos arroja información determinante al respecto⁽¹⁴⁴⁾. La mortalidad media en Inglaterra es similar al dato del SEER, siendo de 0.23 por 100.00 personas⁽²⁶⁾. A pesar de que la incidencia aumenta, la supervivencia de éstos pacientes se ve mejorada, aumentando un 7% en la supervivencia relativa al primer y quinto año, debido sobre todo al mayor uso de radioterapia postoperatoria. La supervivencia relativa a los cinco años de la mayoría de los casos diagnosticados es del 69%. Sin embargo, como esta patología presenta un curso de evolución lento, el estudio de la supervivencia a los 10,15 o 25 años serían mejores indicadores de cura. La mortalidad permanece estable a lo largo del periodo de estudio en Inglaterra (2002-2006)⁽¹⁴⁴⁾.

Nordcan, nos informa sobre la mortalidad en los países nórdicos, observándose en todos los países una mayor letalidad en varones que en mujeres, al igual que en nuestros datos. Según el registro de Noruega, la mortalidad en el año 2000 ocasionada por el cáncer en el labio, cáncer de la cavidad oral faringe y glándulas salivales supuso el 1,3% del total de la letalidad por cáncer en ese año⁽¹²⁾.

20.9. Supervivencia

Los tumores de cabeza y cuello, recogidos en el programa EURO CARE-5, incluyen localizaciones con excelente pronóstico, como es el caso del cáncer de labio (supervivencia del 88% a los 5 años); buen pronóstico, como el de las glándulas salivales (59% a los 5 años), o regular pronóstico como el de nasofaringe (49% a los 5 años), cavidad oral (45% a los 5

años), lengua (42% a los 5 años), mal pronóstico como orofaringe, (39% a los 5 años) y pésimo pronóstico como hipofaringe (25% a los 5 años) y esófago (12% a los 5 años) ^(28;145;146).

En nuestra serie en el primer año, la supervivencia acumulada fue de 82%, a los cinco años 63% y a los 10 años de 52%. La supervivencia media en nuestra población fue de 130.09 meses (EE= 7.52).

Dentro de los estudios que llevan a cabo los epidemiólogos especialistas en cáncer, los que comparan supervivencias entre poblaciones son de los más controvertidos. De hecho, las diferencias en cuanto a la supervivencia son difíciles de valorar en sí mismas, puesto que pueden ser debidas o al retraso de la muerte o al diagnóstico temprano. Así, el retraso en el fallecimiento puede deberse bien al éxito del tratamiento convencional gracias a un diagnóstico precoz o bien derivadas de un más fácil acceso al tratamiento. Todo ello conlleva una estandarización en los procesos de registro, tanto del estadiaje, como del tipo de tratamiento entre otros, que no siempre tienen disponibles los registros ^(79;80;147).

Así, podemos encontrarnos con que cada registro maneja una versión diferente de la CIE-O, un procedimiento de estadio al diagnóstico distinto también, unos periodos de tiempo que no son coincidentes y que cada uno emplea una medida diferente de la supervivencia, entre otros muchos parámetros a tener en cuenta a la hora de valorar los datos que ofrecen.

El grupo de trabajo del programa EUROCORE-5 ofrece las comparaciones realizadas, teniendo en cuenta los posibles sesgos, en el área que cubren. EUROCORE-5 refiere una mayor supervivencia tanto del cáncer oral como del cáncer de glándulas salivales en los países del Norte que en el Sur de Europa (cáncer oral: 50% Vs 46%) (TMGSM: 65%Vs 58%) ^(28;145;146).

Igualmente, datos americanos del SEER, en el periodo 1988-2010, muestran una supervivencia para cáncer de glándulas salivales a los 5 años, del 73.4% y algo menor, 60.7% para el cáncer oral ⁽²⁶⁾.

La tendencia fluctuante, aunque ligeramente ascendente, de la supervivencia se observa en el Registro de los países nórdicos (Noruega, Finlandia, Suecia y Dinamarca) ⁽²⁸⁾ y en el estudio realizado por el registro inglés de Oxford ⁽¹⁴⁴⁾. Sin embargo, como esta patología presenta un curso de evolución lento, el estudio de la supervivencia a los 10, 15 o 25 años serían mejores indicadores de cura ^(26,82).

Datos hallados en el Registro Alemán de Múnich divide la supervivencia en decenios, obtiene dos decenios uno desde 1988-1997, y otro desde 1998-2012. La supervivencia

dentro del primer decenio al primer año fue del 90.5%, a los 5 años del 63.6% y a los 10 años del 55.8%. En el segundo periodo la supervivencia aumenta levemente siendo al primer año del 91.2%, a los 5 años del 69.1% y a los 10 años del 59.1, siendo éstos datos similares a los obtenidos en nuestra serie⁽¹⁴⁸⁾.

- EDAD

La mejor supervivencia de los pacientes menores de 60 años ($p=0,02$), nos puede indicar que en este tipo de enfermedad, su presentación temprana no lleva asociada una mayor agresividad, como ocurre en el caso de otros tumores de la cavidad oral (lengua)^(145;146).

En nuestro caso, la influencia de la edad, aunque siempre presente, es menor, debido a que nuestra supervivencia es causa específica y no global (en la primera sólo se tiene en cuenta las muertes producidas por el tumor y no por otras causas, como las debidas al envejecimiento, mientras que en la segunda no se diferencia cuál es la causa de la muerte).

La comparación de los datos de los diferentes registros agrupados por edades, no aporta ningún patrón claro de comportamiento en la supervivencia de un grupo determinado, al contrario de como se ha visto anteriormente a partir de los 55-65 años.

EUROCORE-5 y otros estudios^(28;145;146), presentan resultados similares a los nuestros, observándose unos valores mejores en los individuos más jóvenes con respecto a los de mayor edad⁽²⁸⁾.

- SEXO

Las mujeres presentan una mayor supervivencia que los hombres tanto en las glándulas salivales mayores como en el resto de las localizaciones de la cavidad oral, a excepción del labio⁽²⁶⁾. Esto lo va a confirmar de igual manera otros registros como el Europeo, EUROCORE⁽²⁸⁾ o el registro Nórdico, Nordcan⁽¹²⁾.

El registro americano SEER nos informa de una supervivencia a 5 años del 67.4 % para los varones y las mujeres del 80.9% según las últimas cifras (1988-2010) ⁽²⁶⁾. El programa EUROCORE-5 ofrece también este mismo dato siendo igualmente menor la supervivencia en el hombre (51.5%) que en la mujer (68.94%)⁽²⁸⁾.

En el registro de Múnich (Alemania), aunque la supervivencia es mejor en mujeres que en varones (supervivencia a los cinco años es para los varones del 63.6 y para las mujeres del 69.6%). se va reduciendo esta diferencia a los años presentando una supervivencia a los 10 años del 57.2% para los varones y del 57.8% para las mujeres⁽¹⁴⁸⁾.

En el registro islandés se observa una supervivencia también ligeramente mejor para las mujeres en el periodo 2001-2010 (60% mujeres Vs 57% varones), sin embargo a partir de la mitad del periodo 1971-1980 la supervivencia en mujeres empeora (43% mujeres Vs 94% varones)⁽⁸⁵⁾.

En nuestros datos, las diferencias fueron estadísticamente significativas (supervivencia 5 años: 78% mujeres y 54% hombres, $p=0,001$).

Al introducir esta variable en el análisis multivariante, ser mujer se comporta como factor de protección, aunque las posibilidades de supervivencia solamente son ligeramente superiores que en los varones. Posiblemente este hecho puede atribuirse al diagnóstico y tratamiento precoz, puesto que las mujeres demandan atención sanitaria antes que los varones⁽¹⁴⁹⁾.

SUPERVIVENCIA A LOS 5 AÑOS	SEER (1988-2012)	Eurocare-5 (2000-2007)	Nordcan (2010-2014) ⁽¹²⁾	Múnich ⁽¹⁴⁸⁾	Registro Islandés ⁽⁸⁵⁾ (2001-2010)	Nuestros datos ($p=0.001$)
Varones	67.4%	51.5%	61%	63.6%	57%	57.8%
Mujeres	80.9%	68.94%	75.5%	69.6%	60%	78%

Tabla LXIII. Supervivencia a los 5 años entre distintos registros y nuestra serie.

- LOCALIZACIÓN E HISTOLOGÍA

La localización del tumor teniendo en cuenta criterios anatómicos, no influye de forma estadísticamente significativa en la supervivencia. No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia relativa entre la glándula parótida y submandibular, de acuerdo con otros estudios^(104-106;150-154).

La localización donde es más frecuente la aparición de un TMGSM es la glándula parótida, si bien el porcentaje relativo de malignidad es superior en los tumores de las glándulas salivares menores, mientras que en las glándulas salivales mayores predominan las neoplasias de carácter benigno.^(52;99;155) A pesar de esto, estudios recientes han demostrado que la supervivencia en estas localizaciones puede mejorar mediante la amplia excisión local del tumor en conjunción con la disección regional⁽¹⁵⁰⁻¹⁵²⁾.

De igual forma, el análisis de la supervivencia relativa de los distintos tipos histológicos muestra que pacientes con CME y adenocarcinoma SAI localizados en glándula submandibular presentan peor pronóstico que los mismos ubicados en la parótida⁽⁹⁹⁾.

Whalberg et al nos muestran de igual forma que el establecer el tipo histológico del tumor es un importante factor pronóstico. Los tumores de bajo grado y carcinomas de células acinares presentarán una buena supervivencia, siendo ésta para algunos autores la mejor de las histologías ubicadas en la parótida⁽⁹⁹⁾. En nuestra serie todos los pacientes diagnosticados de CCA vivían al primer año. Sin embargo, encontramos una marcada disminución de la supervivencia a los 5 años (80%) y a los 10 (60%).

Distintos estudios presentan resultados favorables similares a los nuestros con respecto al CAQ, presentando altas tasas de supervivencia. Todos los pacientes de nuestro estudio se encontraban vivos al primer año de diagnosticarles de CAQ, a los cinco años el 80 % de todos ellos y a los 10 años el 69%. Whalberg et al. presentan supervivencias a los 10 y 20 años de 74 y 69% para la localización parótida y 73- 59% para la localización submandibular⁽⁹⁹⁾.

El CME es el tipo histológico con la peor supervivencia de todos⁽⁹⁹⁾, la mitad de los pacientes cuyo diagnóstico histológico fue este había fallecido transcurridos los 5 años. Nuestros datos de supervivencia a los 5 años corroboran los del Memorial Sloan- Kettering Cancer Center, con una supervivencia del 49%. Aunque, nuestros datos muestran una mejor supervivencia entre los pacientes jóvenes y mujeres, posiblemente relacionado a una mayor proporción de tumores de menor grado de diferenciación entre estos. De igual forma nuestros resultados son similares con los de Whalberg et al⁽⁹⁹⁾. y Spiro et al.^(151;152) en los que se muestra una mejor supervivencia relativa en mujeres. Así mismo, existe una mejor supervivencia en parótida que en submandibular.

Los tumores carcinoma ex adenoma pleomórfico proceden de tumores benignos preexistentes. Este hecho suele resultar en una extirpación quirúrgica temprana del tumor benigno, y por ello una menor incidencia del CexAP. Estudios suecos de los años 60 ⁽¹¹⁶⁾ muestran una supervivencia peor a estudios actuales y datos de nuestra serie (83% a los 5 años y 50% a los 10 años) ^(52;151;152;156). La mejora en la supervivencia se debe sobre todo a cambios en la técnica quirúrgica y tratamientos con radioterapia.

Los OCE, constituyen un grupo misceláneo, siendo las comparaciones en incidencia y pronóstico entre los diferentes estudios complejo. En nuestra serie este grupo histológico

junto con el CME son los que peor supervivencia presentan tanto a los 5 como a los 10 años, encontrándose diferencias estadísticamente significativas entre estos dos grupos tumorales y el resto de histologías. Spiro et al. muestra una supervivencia media para la glándula parótida a los 5 y 10 años muy similar a la nuestra (45% a los 5 años y del 39% a los 10 años)^(151;152). Diversos estudios confirman que los adenocarcinomas SAI son más letales en glándula submandibular⁽¹⁵⁷⁾ y que los tumores epiteliales de origen indiferenciado cuya incidencia es muy baja presentan un pobre pronóstico^(99;158;159).

- EXTENSIÓN

La estrategia básica propuesta por EUROCARE-5 para valorar si las diferencias en la supervivencia entre poblaciones se deben al estadio al diagnóstico o a las diferencias en el tratamiento, se basan en la recopilación de información estandarizada sobre el estadio al diagnóstico⁽²⁸⁾. Si las diferencias entre las poblaciones no se mantienen ajustando por estadios, cabe pensar que éstas son debidas al diagnóstico precoz. Sin embargo, cuando se mantienen, se supone un mayor peso del tratamiento. Este planteamiento tan sencillo puede complicarse por la presencia de diferentes artefactos, como puede ser el fenómeno de “migración de estadio” debido a los avances en las técnicas diagnósticas^(79;147;160).

Todo ello conlleva que las comparaciones entre nuestros datos y los recogidos en la literatura deben interpretarse con cautela.

En nuestro caso la supervivencia disminuye a medida que aumenta la extensión. La supervivencia de los pacientes con una extensión local (N0) de la enfermedad es de 140.9 meses, presentando diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,001$) con la supervivencia que presentan los pacientes con extensión regional (N1) 87.2 meses, y con la diseminada (M1) 50.7 meses, ($p < 0,001$). Sin embargo, no fue significativa la diferencia entre estadio regional y diseminado, de ahí la vital importancia de diagnosticar los tumores en estadio localizado.

Diversos estudios nos informan de la gran importancia del estadio como factor pronóstico^(124;150-152;161-166).

Respaldando nuestros datos, Teo y cols. indican que el estadio N (regional) es el factor pronóstico principal de la supervivencia, recidiva y éxito de tratamiento. Por ello, el control mediante un tratamiento locoregional puede ayudar a reducir las metástasis y mejorar su pronóstico⁽¹⁶⁷⁾.

Una extensa revisión del Memorial Sloan Kettering Center realizado por Spiro et al. muestra que el estadio clínico más que el grado histológico es un factor crítico en definir la supervivencia. Esencialmente, un estadio III o IV tendrá mal pronóstico independientemente del grado histológico. De manera contraria, lesiones en estadio I y II tienen mejor pronóstico^(151;152). Speight en 2009 también nos indicó que los tumores de bajo grado de diferenciación tendrán buen pronóstico pero también las de alto grado siempre que estén en un estadio I o II^(124;162).

Speight establece una regla según el tamaño tumoral, indicando que los tumores menores de 4 cm (T1 o T2) presentan buen pronóstico independientemente del grado o tipo histológico^(161;162). Esta regla está corroborado por otros estudios como el alemán en Múnich^(148;161;162).

Respecto a la afectación ganglionar, la supervivencia cuando no existe afectación de nódulos linfáticos es de 81.2% a los 5 años y del 70.4% a los 10 años, mientras, que si se encuentran afectados la supervivencia a los 5 años desciende hasta el 43.9% y ya no es valorable a los 10 años. De ahí, la vital importancia de un diagnóstico precoz, sobre todo evitando el paso de T1-T2 a T3-T4, y la presencia de afectación linfática. Los casos diseminados presentan una supervivencia a los 5 años del 66.7% y a los 10 años del 42.2%⁽¹⁴⁸⁾.

- **TRATAMIENTO**

El tratamiento de elección en estos tumores es la cirugía salvo en determinadas circunstancias en las que el paciente se considera de alto riesgo ya sea por su alto grado tumoral, una inadecuada resección de márgenes o la presencia de una enfermedad diseminada. En dichos casos suele asociarse la radioterapia a la cirugía. La falta de significación estadística entre la administración de radioterapia y la resección integral, estadio tumoral o tipo histológico implica que la aplicación de radioterapia no está limitada únicamente a las indicaciones establecidas anteriores.

Safina ali y cols. llevan a cabo una revisión de 301 pacientes con cáncer de glándulas salivales mayores en el Memorial Sloan Kettering Cancer Center desde los años 1985-2009⁽¹⁶⁸⁾. Observan una mayor supervivencia de los pacientes que no han recibido radioterapia postoperatoria de forma estadísticamente significativa ($p < 0.001$). Los pacientes que no recibieron radioterapia presentaron una supervivencia a los 5 años del 86.8% frente a los que sí la recibieron (53.6%)⁽¹⁶⁸⁾. Nuestros datos muestran una supervivencia a los 5 años

similar tanto para los pacientes con terapia quirúrgica única como su asociación a radioterapia (68% y 63% respectivamente). Sin embargo, la supervivencia a los 10 años es mejor en los casos de cirugía aislada (68%) que en los casos de asociación con radioterapia (38%). Estos datos muestran controversia sobre la aplicación de radioterapia, sin embargo, cabe destacar que su peor supervivencia puede deberse a que la radioterapia únicamente se aplica en casos de mayor agresividad o mayor estadio tumoral. Por el contrario, existen estudios^(167;169) que demuestran que la aplicación de radioterapia postoperatoria mejora en el control locoregional de los tumores. Aunque la aplicación o no de radioterapia post operatoria y su dosis no influye de forma estadísticamente significativa en la supervivencia o recurrencia del tumor, como sucede en nuestro estudio o en el de Safina y cols. explican que se debe a que la aplicación de radioterapia viene determinada por la recomendación de la OMS de aplicar únicamente esta terapia en tumores de alto grado, inadecuada resección de márgenes o lesiones de gran tamaño⁽¹⁶⁸⁾. Mientras que la mayoría de los estudios muestran una supervivencia relativa de 31-58% a los 5 años^(163;169;170). En el estudio de Teo et al. en el que se aplicó radioterapia no siguiendo las recomendaciones de la OMS, aunque no existen diferencias estadísticamente significativas, observó una mejora en la tasa de supervivencia y un descenso en las recurrencias alcanzando las menores y mejores cifras encontradas en la literatura (Supervivencia del 57.4% a los 5 años y recidiva del 25.2%)⁽¹⁶⁷⁾. Nuestros resultados en el análisis multivariante, muestran un peor pronóstico en pacientes tratados con cirugía y quimioterapia frente al resto, ya que esta terapia se aplica normalmente en casos más complejos, estadios más diseminados o histologías más agresivas^(102;107;124).

- ANÁLISIS DE COX

Los carcinomas primarios de glándulas salivales se consideran neoplasias infrecuentes en el área de cabeza y cuello. Debido a esta baja frecuencia y a su gran diversidad histológica, existen pocos estudios que analicen globalmente los factores que intervienen en el comportamiento de estas neoplasias, centrándose la gran mayoría de ellos en las neoplasias que asientan sobre las glándulas salivales mayores⁽¹⁰⁴⁾.

Clásicamente se describe como variables significativas en la supervivencia el tamaño tumoral (T), el estadio clínico (TNM) y el tipo histológico^(105;154;156). Los tumores T1 y T2 presentan comúnmente buen pronóstico independientemente de cualquier otro factor^(162;163;171).

Capote y Moreno et al. junto con otros muchos autores concluyen que el estadio clínico (TNM) es un factor pronóstico relevante en la supervivencia tumoral ($p=0,001$)^(92;98;104;105;162;163;171;172). Para Oliveira et al. los tumores pequeños (T1/T2) y estadios clínicos iniciales o tempranos (I/II) presentan mejor pronóstico⁽¹⁷¹⁾. En nuestro análisis multivariante de Cox, efectivamente la extensión en el momento de diagnóstico se comporta como un factor de riesgo en la supervivencia del cáncer de glándulas salivales, de tal forma que los tumores que no están en un estadio localizado tienen 3.6 veces peor pronóstico de supervivencia.

Diversos estudios refieren que la afectación del VII par craneal por células neoplásicas previas al tratamiento quirúrgico, empeora significativamente el pronóstico de estos tumores^(104;105). Si bien se ha estudiado ampliamente sobre la infiltración perineural y supervivencia, apenas existen estudios que correlacionen la supervivencia con la presencia de infiltración linfática o vascular. Capote y Moreno et al. demuestran igualmente una fuerte influencia de la infiltración vascular, que puede favorecer significativamente el desarrollo de recidivas. El riesgo de metástasis ganglionares ocultas en tumores de GSM según Amstrong et al. se asocia con el tamaño tumoral y con el grado histológico^(104;127)

Para autores como Therkildsen et al., Capote y Moreno et al. o Spiro et al. la variable localización tumoral parece no influir en la supervivencia. Este hecho se confirma en nuestro estudio con el modelo de Cox^(104;154;156). Al igual la variable localización, otras variables como la demora o el tipo de tratamiento empleado también se quedan fuera del modelo de Cox, con lo cual, el pronóstico de nuestros pacientes dependerá fundamentalmente del estadio al diagnóstico^(173;174), como ocurre con otros tumores⁽¹⁷⁵⁾, por lo que las diferencias en la supervivencia se deben fundamentalmente a ello^(176;177).

En estudios como el de Oliveira et al, la edad, género, localización tumoral, grado histológico, y tratamiento no influye de forma significativa en el pronóstico de la supervivencia de los pacientes⁽¹⁷¹⁾. Vander Poorten et al. nos muestran que la edad no es relativamente muy importante, presentando una OR de 0.024. Sin embargo, hemos de reseñar que en nuestro análisis se asocia de forma significativa con 3 veces más de riesgo en el caso de los varones que en mujeres y 1.85 en mayores de 60 años de edad⁽¹⁵⁰⁾.

Existe gran desacuerdo entre la literatura sobre si los distintos tipos histológicos se comportan como factor pronóstico. En diversos estudios se comportaron como fuerte factor pronóstico^(98;172). En nuestra investigación, los pacientes que padecieron de CME y O.C.E

presentaron una menor supervivencia media en comparación con el resto de histopatologías encontradas ($p \leq 0.05$). El resto de tumores, únicamente muestran diferencias significativas con los anteriores y no entre ellos. Sin embargo, otros muchos autores de la literatura sugieren que este factor no parece actuar como factor pronóstico^(151;162;163).

Tal y como hemos indicado, la literatura nos confirma la importancia del estadio tumoral al diagnóstico como un parámetro pronóstico independiente tanto para el pronóstico del comportamiento tumoral como para la elección terapéutica⁽¹⁷¹⁾.

CONCLUSIONES

1. Los tumores malignos de glándulas salivales mayores presentan una tendencia ascendente a lo largo de los años de estudio.
2. La edad media de nuestra población ha sido de 60.46 años (desviación típica de 19,48) y se ha distribuido de forma equitativa en ambos sexos. La parótida fue la localización más afectada en un 74% de todos los casos. El 61.7% de todos los tumores malignos de glándulas salivales mayores se diagnosticaron en un estadio localizado y fueron tratados fundamentalmente con cirugía.
3. El cáncer de glándulas salivales mayores mostró clínicamente dos perfiles:
 - Varón, mayor de 60 años, con carcinoma mucoepidermoide en glándula parótida.
 - Mujer, menor a 60 años, con carcinoma adenoideo quístico en glándula submandibular.La primera forma de presentación fue la más frecuente.
4. Los tumores primarios múltiples se presentaron en 21 casos (7.07% del total), siendo el estadio diseminado aquél con mayor posibilidad de desarrollarlo.
5. La supervivencia media de nuestra población fue 130.05 meses. Presentando una supervivencia global en el primer año del 82%, a los cinco años del 63% y a los diez años del 52%.
6. En el análisis univariante de la supervivencia, ser varón, la edad mayor de 60 años, histología de carcinoma mucoepidermoide y extensión diseminada se asociaron significativamente con una peor supervivencia.

7. Teniendo en cuenta el conjunto de todas las variables el pronóstico dependió de la extensión al diagnóstico, género, edad, histología y tipo de tratamiento, del tal manera que se comportaron como factores pronósticos negativos:
- Los estadios regionales y diseminados, con un riesgo de 3,63 mayor que los localizados.
 - Los varones, que presentaron tres veces más probabilidades de fallecer por causa del tumor que las mujeres.
 - Los mayores de 60 años, que mostraron un riesgo de 1,8 más que los menores de dicha edad.
 - El carcinoma mucoepidermoide se presentó con el peor pronóstico, con un riesgo de 13,8, seguido por otros carcinomas epiteliales, riesgo de 10,96, y los carcinomas ex-adenoma pleomórfico, riesgo de 8,14, frente a los tumores no epiteliales que fueron los de mejor supervivencia.
 - La cirugía asociada a quimioterapia como tratamiento mostró el peor pronóstico.
- La cirugía y radioterapia y las otras terapias alternativas se comportaron como factores pronósticos positivos frente a ser tratado con cirugía asociada a quimioterapia.

BIBLIOGRAFÍA

- (1) Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*. 2015; 136: E359-E386.
- (2) American Cancer Society. Cancer Facts & Figures Atlanta. 2016. Available at: <https://www.cancer.org/research/cancer-facts-statistics/all-cancer-facts-figures/cancer-facts-figures-2016.html> [Accessed 16 Mar. 2016]
- (3) Instituto Nacional de Estadística. INE. [Último acceso en 12/02/2016]. Accesible en: <http://www.ine.es/dynt3/inebase/es/index.htm?padre=3652&capsel=3653>
- (4) GLOBOCAN 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012. ARCI: OMS; [último acceso el 16/01/16]. Accesible en: <http://globocan.iarc.fr/Default.aspx>.
- (5) Sociedad Española de Oncología Médica. Las cifras del Cáncer en España 2016. 2016. [Último acceso en 20/05/2016]. Accesible en: <http://www.seom.org/es/prensa/el-cancer-en-espanyacom/105460-el-cancer-en-espana-2016?showall=1>
- (6) European Comission. Eurostat. Cancer statistic.[Último acceso en 10/01/2017]. Accesible en: http://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php/Cancer_statistics#Deaths_from_cance
- (7) Bray F, Ren JS, Masuyer E, Ferlay J. Estimates of global cancer prevalence for 27 sites in the adult population in 2008. *Int J Cancer*. 2013; 132: 1133-45.
- (8) Coleman MP, Gatta G, Verdecchia A, Esteve J, Sant M, Storm H, et al. EURO CARE-3 summary: cancer survival in Europe at the end of the 20th century. *Ann Oncol*. 2003; Suppl 5: v128-v149.
- (9) SEER. Registro poblacional. [Último acceso en 10/03/2016]. Accesible en: <http://training.seer.cancer.gov/registration/types/population.html> 2016.
- (10) SEER. Registro Hospitalario. [Último acceso en 10/03/2016]. Accesible en: <http://training.seer.cancer.gov/registration/types/hospital.html> 2016.

- (11) Crouch- Chivers P. A review of cancer in Papua New Guinea. *PNG Med J.* 2010; 53: 48-53.
- (12) Engholm G, Ferlay J, Christensen N, Kejs AMT, Hertzum-Larsen R, Johannesen TB, Khan S, Leinonen MK, Ólafsdóttir E, Petersen T, Schmidt LKH, Trykker H, Storm HH. NORDCAN: Cancer Incidence, Mortality, Prevalence and Survival in the Nordic Countries, Version 7.3 (08.07.2016). Association of the Nordic Cancer Registries. Danish Cancer Society. [Último acceso en 15/10/2016]. Accesible en: <http://www.ancr.nu>, accessed on day/month/year
- (13) World Health Organization, Department of Information, Evidence and Research, mortality database [Último acceso en 20/09/2016]. Accesible en: http://www.who.int/healthinfo/statistics/mortality_rawdata/en/
- (14) Menedenhall WM, Werning JW, Pfister DG. Treatment of head and neck cancers. In: De Vita HaR, editor. *Cancer Principles and practice of Oncology*. 9ª ed. Philadelphia, Pa: Lippincott Williams & Wilkins: 2011. p.729-80.
- (15) SEER. Coding Primary Site & Tumor Morphology module. [Último acceso en 10/03/2016]. Accesible en: <http://training.seer.cancer.gov/coding/neoplasms/>
- (16) Boukheris H, Curtis RE, Land CE, Dores GM. Incidence of carcinoma of the major salivary glands according to the World Health Organization (WHO) Classification, 1992–2006: a population-based study in the United States. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2009; 18: 2899-906.
- (17) Mejía-Velázquez CP, Durán- Padilla MA, Gómez- Apo E, Quezada-Rivera D, Gaitán-Cepeda LA. Tumors of the salivary gland in Mexicans. A re-trospective study of 360 cases. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2012; 1: e183-e189.
- (18) Chidzonga MM, Lopez-Pérez AL, Portilla- Álvarez AL. Salivary glands tumours in Zimbabwe: report of 282 cases. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 1995; 24: 293-7.
- (19) Australian Institute of health and welfare. [Último acceso en 15/10/2016]. Accesible en: <http://www.aihw.gov.au/cancer-data/>
- (20) Nielsen NH, Mikkelsen F., Hansen J.P. Incidence of salivary gland neoplasm in Greenland with special reference to an anaplastic carcinoma. *Acta Pathol Microbiol Scand.* 1978; 86: 185-93.
- (21) Hamilton-Dutoit S.J, Therkildsen M. H., Neilsen N. H., Jensen H., Hansen J. P., Pallesen G. Undifferentiated carcinoma of the salivary gland in Greenlandic Eskimos: demonstration of Epstein-Barr virus DNA by in situ nucleic acid hybridation. *Human pathol.* 1991; 22: 811-5.
- (22) Hill AG. Major salivary gland tumours in a rural Kenyan Hospital. *East Afr Med J.* 2002; 79: 8-10.
- (23) Engholm G, Ferlay J, Christensen N, Bray F, Gjerstorff ML, Klint A, Køtlum JE, Ólafsdóttir E, Pukkala E, Storm HH (2010). NORDCAN-a Nordic tool for cancer

- information, planning, quality control and research. *Acta Oncol.* 2010 Jun; 49: 725-36.
- (24) National Cancer Registry of Ireland. Cancer trends. Cancers of the head and neck 2011. [Último acceso en 18/02/2013]. Accesible en: <http://www.ncri.ie/publications/cancer-trends-and-projections/cancer-trends-cancers-head-and-neck>
- (25) Bezerra de Souza DL, Bernal MM. Esophageal cancer incidence and survival in the province of Zaragoza (Spain): a population-based study. *Med Clin (Barc)*. 2012; 139: 5-9.
- (26) An interactive tool for access to SEER cancer statistics. Surveillance Research Program, National Cancer Institute. [Último acceso en 03/03/2017]. Accesible en: <https://seer.cancer.gov/faststats>.
- (27) Sankaranarayanan R., Swaminathan R., Lucas E. Cancer survival in Africa, Asia, the Caribbean and Central America (SurvCan). IARC. Scientific Publications volume. Lyon, International Agency for Research on Cancer, 2011.
- (28) European Cancer Registry based study on survival and care of cancer patients. EUROCARE-5. [Último acceso en 03/09/2016]. Accesible en: <https://w3.iss.it/site/EU5Results/forms/SA0007.aspx>
- (29) Bagán JV, Jimenez Y. Fisiopatología de las glándulas salivales. 1ª ed. Valencia: Medicina Oral S.L.;2010.
- (30) Rouvière H, Delmas A, Delmas V. Anatomía humana: descriptiva, topográfica y funcional. Cabeza y cuello. 11ª ed. Barcelona: Masson;2005.
- (31) Gómez de Ferraris ME, Campos- Muñoz A. Histología y embriología bucodental: bases estructurales de la patología, el diagnóstico, la terapéutica y la prevención odontológica. 2ª ed. Madrid: Panamericana; 2002,cap.8.
- (32) Saku T, Hayashi Y, Takahara O, Matsuura H, Tokunaga M, Tokunaga M, et al. Salivary gland tumors among atomic bomb survivors, 1950-1987. *Cancer*. 1997; 79: 1465-75.
- (33) Schneider AB, Lubin J, Ron E, Abrahams C, Stovall M, Goel A, et al. Salivary gland tumors after childhood radiation treatment for benign conditions of the head and neck: dose-response relationships. *Radiat Res*. 1998; 149: 625-30.
- (34) Zheng R, Wang LE, Bondy ML, Wei Q, Sturgis EM. Gamma radiation sensitivity and risk of malignant and benign salivary gland tumors: a pilot case-control analysis. *Cancer*. 2004; 100: 561-7.
- (35) Zheng R, Dahlstrom KR, Wei Q, Sturgis EM. Gamma radiation-induced apoptosis, G2 delay, and the risk of salivary and thyroid carcinomas--a preliminary report. *Head Neck*. 2004; 26: 612-8.

- (36) Barnes L, Eveson JW, Reichart P, Sidransky D. Pathology and Genetics of Head and Neck Tumors. Lyon: IARC Press; 2005.
- (37) Levis AG, Minicuci N, Ricci P, Gennaro V, Garbisa S. Mobile phones and head tumours. The discrepancies in cause-effect relationships in the epidemiological studies- how do they arise?. *Environ Health*. 2011; 10: 59.
- (38) Siqueira EC, et al. Cell phone use is associated with an inflammatory cytokine profile of parotid gland saliva. *J Oral Pathol Med*. 2016; 45: 682-686.
- (39) Duan Y, Zhang HZ, Bu RF. Correlation between cellular phone use and epithelial parotid gland malignancies. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2011; 40: 966-72.
- (40) Lonn S, Ahlbom A, Christensen HC, Johansen C, Schuz J, Edstrom S, et al. Mobile phone use and risk of parotid gland tumor. *Am J Epidemiol*. 2006; 164: 637-43.
- (41) Zheng X. et al. Epstein-Barr virus infection, salted fish and nasopharyngeal carcinoma. A case-control study in southern China. *Acta Oncol* .1994; 33: 867-72.
- (42) Dong C, Hemminki K. Second primary neoplasms among 53159 haematolymphoproliferative malignancy patients in Sweden, 1958-1996: a search for common mechanisms. *Br J Cancer*. 2001; 85: 977-1005.
- (43) National Cancer Institute. Salivary glands cancer treatment(PDQ®)-Health Professional Version. [Último acceso en 10/10/2016]. Accesible en: <https://www.cancer.gov/types/head-and-neck/hp/salivary-gland-treatment-pdq>
- (44) Horn-Ross P.L, Ljung B.M, Morrow M. Environmental factors and the risk of salivary gland cancer. *Epidemiology*. 1997; 8: 414-419
- (45) Guzzo M et al. Major and minor salivary gland tumors. *Crit Rev Oncol Hemat*. 2010; 74: 134-48.
- (46) Franceschi S. et al. Smoking and drinking in relation to cancers of the oral cavity, pharynx, larynx, and esophagus in northern Italy. *Cancer Res*. 1990; 50: 6502-6507.
- (47) Horn-Ross P, Morrow M, Ljung B. Diet and the risk of salivary gland cancer. *Am J Epidemiol*. 1997; 146: 171-176.
- (48) Zheng W et al. Diet and other risk factors for laryngeal cancer in Shanghai, China. *Am J Epidemiol*. 1992; 136: 178-91.
- (49) Zheng W, Shu O, Ji T, Gao T. Diet and other risk factors for cancer of the salivary glands: a population based case-control study. *Int J Cancer*. 1996; 67: 194-8.
- (50) Goldstein AM, Yuen J, Tucker MA. Second cancers after medulloblastoma: population-based results from the United States and Sweden. *Cancer Cause Control*. 1997; 8: 865-71.

- (51) Milán T et al. Subsequent primary cancers after basal-cell carcinoma: A nationwide study in Finland from 1953 to 1995. *Int J Cancer*. 2000; 87: 283-288.
- (52) Spitz M, Batsakis J. Major salivary gland carcinoma. Descriptive Epidemiology and Survival of 498 Patients. *Arch Otolaryngol*. 1984; 110: 45-9.
- (53) Ries LAG, Kosary CL, Hankey BE, Miller BA, Clegg L, Edwards BK (eds). SEER Cancer Statistics Review, 1973-1996, National Cancer Institute. Bethesda, MD, 1999.
- (54) Licitra L. et al. Major and minor salivary gland tumors. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2003; 45: 215-225.
- (55) Eveson JW, Cawson RA. Salivary gland tumours. A review of 2410 cases with particular reference to histological types, site, age and sex distribution. *J Pathol*. 1985; 146: 51-58.
- (56) Clasificación estadística Internacional de Enfermedades y Problemas Relacionados con la Salud (CIE-9). Versión Española. (Vols. 1,2 y 3). 2005. Ginebra, OMS, 1992.
- (57) American Cancer Society (ACS). Salivary gland cancer. American Cancer Society 2016. [Último acceso en 18/10/2016]. Accesible en: <http://www.cancer.org/cancer/salivaryglandcancer/detailedguide/index>
- (58) Bascones A. Bases físicas del diagnóstico por imagen en odontología. Tratado de Odontología. 4 ed. Madrid: Avances; 2000. Tomo III.
- (59) De Vita, Hellman y Rosenberg. Cáncer. Principios y práctica de oncología. Tumores de cabeza y cuello. 9ª ed. Philadelphia. WW.; 2011. p. 458-63.
- (60) Fullerton GD. Basic concepts for nuclear magnetic resonance imaging. *Magn Reson Imaging*. 1982; 1: 39-55.
- (61) National Cancer Institute. Head and neck Cancers. [Último acceso en 10/11/2016]. Accesible en: <https://www.cancer.gov/types/head-and-neck/head-neck-fact-sheet>
- (62) Oficina regional de coordinación oncológica CM. Sistema de Intercambio de Datos de Cáncer en la comunidad de Madrid. Manual de criterios de codificación y del proceso de registro de los casos en los registros de tumores hospitalarios: Registro General. Estándares y diccionario de los datos. Versión 5 ed. Madrid: SIDC/ORCO, Consejería de Sanidad CM; 2006.
- (63) Fritz A, Percy C, Jack A, Shanmugaratnam K, Sobin L, Parkin DM. Clasificación Internacional de Enfermedades para Oncología. 3ª ed. Washington: Organización Panamericana de la salud. Publicación científica y técnica; 2003.
- (64) American Joint Committee on Cancer. AJCC Cancer Staging Manual. 7ª ed. New York: Springer; 2010.

- (65) Curado MP, Okamoto N, Ries LAG, Spríplung H, Young J. International rules for multiple primary cancers (ICD-O). 3ª edición ed. Lyon: IARC; WHO; IACR; ENCR; 2004.
- (66) American Joint Committee on Cancer. AJCC cancer staging manual. 6ª ed. New York: Springer-Verlag; 2008.
- (67) Sant M, Allemani C, Santaquilani M, Knijn A, Marchesi F, Capocaccia R. EUROCare-4. Survival of cancer patients diagnosed in 1995-1999. Results and commentary. *Eur J Cancer*. 2009; 45: 931-991.
- (68) González Navarro A. Controles de calidad en los registros hospitalarios de la Comunidad Autónoma de Madrid. [Tesis doctoral]. Madrid: Universidad Complutense; 2003.
- (69) Domínguez-Gordillo AA. Epidemiología descriptiva del cáncer de labio en la Comunidad Autónoma de Madrid. Análisis de supervivencia. [Tesis doctoral]. Madrid: Universidad Complutense; 2006.
- (70) Types of registries SEER's Training Web Site. Surveillance Epidemiology and End Results [Último acceso en 10/10/2016]. Accesible en: <https://training.seer.cancer.gov/registration/types/>
- (71) Parkin DM, Bray F, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *Cancer J Clin*. 2005; 55: 74-108.
- (72) Percy C, Van Holten V, Muir C. International classification of diseases for oncology. 2ª ed. Ginebra: World Health Organization; 1990.
- (73) Carrasco JL. El análisis estadístico de la supervivencia. Madrid: editorial ciencia 3,S.A,1990.
- (74) Micheli A, Baili P, Quinn M, Mugno E, Capocaccia R, Grosclaude P. Life expectancy and cancer survival in the EUROCare-3 cancer registry areas. *Ann Oncol*. 2003; 14(Suppl 5): v28-40.
- (75) Dickman PW, Hakulinen T LT, Pukkala E, Sankila R, Soderman B, et al. Survival of cancer patients in Finland 1955-1994. *Acta Oncol*. 1999; 38(Suppl 12): 1-103.
- (76) Zadnik V, Žagar T, Žakeli MP. Cancer patients' survival: standard calculation methods and some considerations regarding their interpretation. *Zdrav Var*. 2016; 55: 144-151.
- (77) Capocaccia R et al. The Eurocare-3 database: methodology of data collection, standardization quality control and statistical analysis. *Ann Oncol*. 2003; 14(Suppl 5): v14-v27.
- (78) De Angelis R et al. Cancer survival in Europe 1999-2007 by country and age: results of EUROCare-5-a population-based study. *Lancet Oncol*. 2014; 15: 23-34.

- (79) Rossi S., Baili P., Capocaccia R., Caldora M., Carrani E., Minicozzi P., et al. The EUROCare-5 study on cancer survival in Europe 1999-2007: Database, quality checks and statistical analysis methods. *Eur J Cancer*. 2015; 51: 2104-19.
- (80) De Angelis R., Francisci S., Baili P., Marchesi F., Roazzi P., Belot A., et al. The EUROCare-4 database on cancer survival in Europe: Data standardisation, quality control and methods of statistical analysis. *Eur J Cancer*. 2009; 45: 909-30.
- (81) Sanderson RJ, Ironside JA. Squamous cell carcinomas of the head and neck. *BMJ*. 2002; 325: 822-827.
- (82) Mariotto A et al. Cancer Survival: An overview of measures, uses and Interpretation. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 2014. 2014: 145-186.
- (83) Parkin DM, Whelan SL, Ferlay J, Teppo L, Thomas DB. Cancer incidence in five continents. vol VIII. IARC Scientific Publications. Nº 155. Lyon: IARC Press 2002.
- (84) Pacheco-Ojeda L, Domeisen H, Narvaez M, Tixi R, Vivar N, Malignant Salivary Gland Tumors in Quito, Ecuador. *ORL*. 2000; 62: 296-302.
- (85) Laufey Tryggvadottir, Elinborg J. Olafsdottir og Helgi Birgisson. Icelandic Cancer Registry at Icelandic Cancer Society. [Último acceso en 08/05/2016]. Accesible en: <http://www.cancerregistry.is>.
- (86) Horn-Ross PL, West DW, Brown SR. Recent trends in the incidence of salivary gland cancer. *Int J Epidemiol*. 1991; 20: 628-33.
- (87) Sun ECS, Curtis R, Melbye M. Salivary gland cancer in the United States. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 1999; 8: 1095-100.
- (88) Carvalho AL, Nishimoto IN, Califano JA, Kowalski LP. Trends in incidence and prognosis for head and neck cancer in the United States: a site-specific analysis of the SEER database. *Int J Cancer*. 2005; 114: 806-16.
- (89) Canto MT, Devesa SS. Oral Cavity and pharynx cancer incidence rates in the United States, 1975-1998. *Oral Oncol*. 2002; 38: 610-7.
- (90) Lanie AP, Clift SR, Bornkamm G. Epstein-barr virus and malignant lymphoepithelial lesions of the salivary gland. *Arctic Med Res*. 1991; 50: 55-61.
- (91) Davies L, Welch HG. Epidemiology of head and neck cancer in the United States. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2006; 135: 451-7.
- (92) Luukkaa H, Kleimi P, Leivo I, Koivunen P, Laranne J, Makitie A, et al. Salivary gland cancer in Finland 1991/96: An evaluation of 237 cases. *Acta Oto-Laryngologica*. 2005; 125: 207-14.
- (93) Crocetti E et al. Trends in net survival from 15 cancers in six European Lantin countries: the SUDCAN population-based study material. *Eur J Cancer Prev*. 2017; 26: p S3-S8.

- (94) Luksic I, Virag M, Manojlovic S, Macan D. Salivary gland tumours: 25 years of experience from a single institution in Croatia. *J Craniomaxillofac Surg.* 2012; 40: 75-81.
- (95) Storm HH, Engholm G, Hakulinen T, Tryggvadóttir L, Klint A, Gislum M, Kejs AM, Bray F. Survival of patients diagnosed with cancer in the Nordic countries up to 1999-2003 followed to the end of 2006. A critical overview of the results. *Acta Oncol.* 2010; 49: 532-44.
- (96) Ito FA, Ito K, Vargas PA, de Almeida OP, Lopes MA. Salivary gland tumors in a Brazilian population: a retrospective study of 496 cases. *Int J Oral Maxillofac.* 2005; 34: 533-6.
- (97) Jones AV, Craig GT, Speight PM, Franklin CD. The range and demographics of salivary gland tumours diagnosed in a UK population. *Oral Oncol.* 2008; 44: 407-17.
- (98) Lima SS, Soares AF, Batista de Amorim RF, de Almeida Freitas R. Epidemiologic profile of salivary gland neoplasms: analysis of 245 cases. *Rev Bras Otorrinolaringol.* 2005; 71: 335-340.
- (99) Wahlberg P, Anderson H, Björklund A, Möller T, Perfekt R. Carcinoma of the parotid and submandibular glands—a study of survival in 2465 patients. *Oral Oncol.* 2002; 38: 706-713.
- (100) Kayembe K, Kalengayi MM. Salivary gland tumours in Congo (Zaire). *Trop Dent J.* 2002; 25: 19-22.
- (101) Shishegar M. Salivary Gland Tumors in Maxillofacial Region: A Retrospective Study of 130 Cases in a Southern Iranian Population. *Pathol Res Int.* 2011; 2011: 1-5.
- (102) Celedón, Ojeda JP, Agurto M, Olavarría C, Paredes A, Niklischek E. Tumores de glándulas salivales. Experiencia de 20 años. *Rev otorrinolaringol Cir cab-cuello.* 2002; 62: 255-64.
- (103) Bhattacharyya N. Survival and prognosis for cancer of the submandibular gland. *J Oral Maxillofac Surg.* 2004; 62: 427-30.
- (104) Capote Moreno A, et al. Factores pronósticos en neoplasias malignas primarias de glándulas salivales. Estudio retrospectivo de 20 años. *Rev Esp Cir Oral y Maxillofac.* 2005; 27: 287-95.
- (105) Carinci F et al. Parotid gland carcinoma: 1987 and 1997 UICC T classifications compared for prognostic accuracy at 5 years. *Eur Arch Oto RhinoLaryngol.* 2001; 258: 150-4.
- (106) Rinaldo A, Shasha AR, Pellitteri PK, Bradley PJ, Ferlito A. Management of malignant sublingual salivary gland tumors. *Oral Oncol.* 2004; 40: 2-5.

- (107) Sheethala RR. An Update on Grading of Salivary Gland Carcinomas. *Head Neck Pathol.* 2009; 3: 69-77.
- (108) Ma'aita N, Al-Kaisi N, Al-Tamimi S, Wraikat A. Salivary gland tumors in Jordan: a retrospective study of 221 patients. *Croat Med J.* 2013; 40: 539-42.
- (109) Pinkston JA, Cole P. Incidence rates of salivary gland tumors: results from a population- based study. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1999; 120: 834-40.
- (110) Subhashraj K. Salivary gland tumors: a single institution experience in India. *Br J Oral Maxillofacial Surg.* 2013; 46: 635-8.
- (111) Ochicha O, Malami S, Mohammed A, Atanda A. A histopathologic study of salivary gland tumors in Kano,Northern Nigeria. *Indian J Pathol Microbiol.* 2009; 52: 473-6.
- (112) Vuhahula EA. Salivary gland tumors in Uganda: clinical pathological study. *Afr Health Sci.* 2004; 4: 15-23.
- (113) Tilakaratne WM, Jayasooriya PR, Tennakoon TMPB, Saku T. Epithelial salivary tumors in Sri Lanka: a retrospective study of 713 cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2009; 108: 90-8.
- (114) Tian Z, Li L, Wang L, Hu Y, Li J. Salivary gland neoplasms in oral and maxillofacial regions: a 23-year retrospective study of 6982 cases in an eastern Chinese population. *Int J Oral and Maxillofac Surg.* 2013; 39: 235-42.
- (115) Onyango JF, Awange DO, Muthamia JM,Muga BI. Salivary gland tumours in Kenya. *East Afr Med J.* 1992; 69: 525-30.
- (116) Eneroth CM. Salivary gland tumours in the parotid gland, submandibular gland and palate region. *Cancer.* 1971; 27: 1415-8.
- (117) Attie JN. Tumours of major and minor salivary glands: clinical and pathological features. *Clin Prob Surg.* 1981; 18: 2-4.
- (118) Kemp BL, Batsakis JG, el-Naggar AK, Kotliar SN, Luna MA. Terminal duct adenocarcinomas of the parotid gland. *J Laryngol Otol.* 1995; 109: 466-8.
- (119) Auclair PL, Ellis GL, Gnepp DR. Salivary gland neoplasms: General considerations. Surgical pathology of the salivary glands. 1ª ed. Philadelphia PA: Saunders: 1991. p. 135-63.
- (120) Jones AV, Craig GT, Speight PM, Franklin CD. The range and demographics of salivary gland tumours diagnosed in a UK population. *Oral Oncol.* 2007; 44: 407-17.
- (121) Finish Cancer Registry. Cancer in Finland 2008 and 2009. Cancer Society of Finland Publication. Nº 84. Helsinki,2011.

- (122) Woods JE, Chong GC, Bears OH. Experience with 1360 primary parotid tumors. *Am J Surg*. 1975; 130: 460-2.
- (123) Khan AJ, DiGiovanna MP, Ross DA, Sasaki C, Carter D, Son YH, et al. Adenoid Cystic Carcinoma: A retrospective clinical review. *Int J cancer*. 2001; 96: 149-58.
- (124) Bell B, Dierks E, Homer L, Potter B. Management and Outcome of Patients With Malignant Salivary Gland Tumors. *J Oral Maxillofac Surg*. 2005; 63: 917-28.
- (125) Garden AS, el-Naggar AK, Morrison WH. Postoperative radiotherapy for malignant tumors of the parotid gland. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1997; 37: 79-85.
- (126) North CA, Lee DJ, Piantadosi S, Zahurak M, Johns ME. Carcinoma of the major salivary glands treated by surgery or surgery plus postoperative radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1990; 18: 1319-26.
- (127) Armstrong JG, Harrison L, Spiro RH. Malignant tumors of major salivary gland origin: A matched pair analysis of the role of combined surgery and postoperative radiotherapy. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1990; 116: 290-3.
- (128) Triozzi PL, Brantley A, Fisher S, Boyce Cole T, Crocker I, Huang T. 5-Fluorouracil, cyclophosphamide and vincristine for adenoid cystic carcinoma of the head and neck. *Cancer*. 1987; 59: 887-890.
- (129) Rentschler R, Burgess MA, Byers R. Chemotherapy for malignant salivary gland neoplasm: A 25 year review of M.D. Anderson Hospital experience. *Cancer* 1977; 40: 619-624
- (130) Jones AS, Phillips DE, Cook JA, Helliwell TR. A randomized phase II trial of epirubicin and 5-fluorouracil versus cisplatin in the palliation of advanced and recurrent malignant tumour of the salivary glands. *Br J Cancer*. 1993; 37: 112-114.
- (131) Lizitra L et al. Cisplatin in advanced salivary gland carcinoma. A phase II study of 25 patients. *Cancer*. 1991; 68: 1874-7.
- (132) Muir CS, Percy C. Clasificación de las neoplasias. In: Jensen OM, Parkin DM(EDITS): Registros de cáncer. Principios y métodos. Lyon: Agencia Internacional de Investigación sobre el cáncer (IARC); 2013. p. 77-98.
- (133) Whitt J, Schafer D, Callihan M. Multiple Malignant Salivary Gland Neoplasms: Mucoepidermoid Carcinoma of Palate and Adenoid Cystic Carcinoma of Floor of Mouth. *Head Neck Pathol*. 2008; 2: 41-8.
- (134) Berg JW, Hutter R, Foote Fw. PThe unique association between salivary gland cancer and breast cancer. *J Am Med Assoc*. 1968; 204: 113-21.
- (135) Prior P, Waterhouse JAH. Second primary cancers in patients with tumors of the salivary glands. *Br J Cancer*. 1977; 36: 362-8.

- (136) Winn DM, Blot WJ. Second cancer following cancers of the buccal cavity and pharynx in Connecticut, 1935–1982. *Natl Cancer Inst Monogr.* 1985; 68: 25-48.
- (137) Biggar RJ, Curtis RE, Hoffman DA, Flannery JT. Second primary malignancies following salivary gland cancer. *Br J Cancer.* 1983; 47: 383-6.
- (138) Dunn JE, Bragg KU, Sautter C. Breast cancer risk following a major salivary gland carcinoma. *Cancer.* 1972; 29: 1343-1346.
- (139) Moertel CG, Eleveback LR. The association between salivary gland cancer and breast cancer. *J Am Med Assoc.* 1969; 210: 306-308.
- (140) Schou G, Storm H, Jensen O. Second cancers following cancers of the buccal cavity and pharynx in Denmark, 1943–1980. *Natl Cancer Inst Monogr.* 1985; 68: 253-76.
- (141) Boice JD, Fraumeni JF. Second cancer following cancer of the respiratory system in Connecticut, 1935–1982. *Natl Cancer Inst Monogr.* 1985; 68: 83-5.
- (142) Frisch M, Melbye M. New primary cancers after squamous cell skin cancer. *Am J Epidemiol.* 1995; 141: 916-22.
- (143) Sun E, Fears TR, Goedert JJ. Epidemiology of squamous cell conjunctival cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 1997; 6: 73-7.
- (144) Oxford Cancer Intelligence Unit (OCIU). Profile of head and neck cancers in England: Incidence, mortality and survival. 2010. [Último acceso en 10/11/2016]. Accesible en:
http://www.ncin.org.uk/cancer_type_and_topic_specific_work/cancer_type_specific_work/head_and_neck_cancers/head_and_neck_cancer_hub/resources
- (145) Gatta G, Botta L, Sánchez MJ, Anderson L.A., Pierannunzio D, Licitra L et al. Prognoses and improvement for head and neck cancers diagnosed in Europe in early 2000s: The EURO CARE-5 population-based study. *European Journal of Cancer.* 2015; 51: 2130-43.
- (146) Berrino F., Verdecchia A., Lutz J.M., Lombardo C., Micheli A., Capocaccia R., et al. Comparative cancer survival information in Europe. *Eur J Cancer.* 2009; 45: 901-8.
- (147) Berrino F. The EURO CARE Study: strengths, limitations and perspectives of population-based, comparative survival studies. *Ann Oncol.* 2003; 14(Suppl.5): v9-v13.
- (148) Munich Cancer Registry. ICD-10 C07,C08: Salivary gland cancer Incidence and Mortality. [Internet]. 2016. [Último acceso en 10/12/2016] Accesible en:
https://www.tumorregister-muenchen.de/en/facts/specific_analysis.php
- (149) Cancer Research UK. Why are men more likely to die from cancer?. [Último acceso en 10/12/2016]. Accesible en:
<http://scienceblog.cancerresearchuk.org/2009/06/15/why-are-men-more-likely-to-die-from-cancer/>

- (150) Vander Poorten et al. The development of a prognostic score for patients with parotid carcinoma. *Cancer*. 1999; 85: 2057-67.
- (151) Spiro RH. Factors affecting survival in salivary gland cancers. En: McGurk M and Renehan A. *Controversies in the Management of Salivary Gland Disease*. Oxford: Oxford University Press, 2001. p. 143-50.
- (152) Spiro et al. Carcinoma of Major Salivary Glands Recent Trends. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1989; 115: 316-21.
- (153) Mallik S, Agarwal J, Gupta T, Kane S, Ghosh Laskar S, Budrukkar A, et al. Prognostic Factors and Outcome Analysis of Submandibular Gland Cancer: A Clinical Audit. *J OralMaxillofac Surg*. 2010; 68: 2104-10.
- (154) Therkildsen MH, Christensen M, Andersen LJ., Schiødt, Hansen HS. Salivary gland carcinomas-prognostic factors. *Acta Oncol*. 1998; 37: 701-713
- (155) Batsakis J, Brannon RB, Sciubba JJ. Monomorphic adenomas of major salivary glands: a study of 96 tumors. *Clin Otolaryngol*. 1981; 6: 129-43.
- (156) Spiro RH. Salivary neoplasm: overview of a 35- year experience with 2807. *Head Neck Surg*. 1986; 8: 177-84.
- (157) Ellis GL and Auclair PL. Classification of salivary gland neoplasms. En: Ellis GL. *Surgical Pathology of the Salivary Glands*. Philadelphia: WB Saunders; 1991. p. 129-34.
- (158) Hui KK, Luna MA, Batsakis MD, Odóñez NG, Weber R. Undifferentiated carcinomas of the major salivary glands. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1990; 69: 76-83.
- (159) Gallo O et al. Risk factors for distant metastases from carcinoma of the parotid gland. *Cancer*. 1997; 80: 844-51.
- (160) Baili P et al. Age and case mix-standardised survival for all cancer patients in Europe 1999–2007: Results of EURO CARE-5, a population-based study. *Eur J Cancer*. 2015; 51: 2120-2129.
- (161) Speight P, Barret AW. Salivary gland tumours. *Oral Dis*. 2002; 8: 229-40.
- (162) Speight P, Barret AW. Prognostic factors in malignant tumours of the salivary glands. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2009; 47: 587-93.
- (163) Renehan AG, Gleave EN, Slevin NJ, McGurk M. Clinico-pathological and treatment-related factors influencing survival in parotid cancer. *Br J Cancer*. 1999; 80: 1296-1300.
- (164) Rodríguez-Cuevas S, Labastida S, Baena L, Gallegos F. Risk of nodal metastases from malignant salivary gland tumors related to tumor size and grade of malignancy. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 1995; 252: 139-42.

- (165) Plambeck K , Friedrich RE, Schmelzle R. Mucoepidermoid carcinoma of salivary gland origin: classification, clinicalpathological correlation, treatment results and long-term follow-up in 55 patients. *J Craniomaxillofac Surg.* 1996; 24: 133-9.
- (166) Napier et al. Acinic cell carcinoma in Northern Ireland: a 10-year review. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 1995; 33: 145-148.
- (167) Teo P et al. Failure patterns and factors affecting prognosis of salivary gland carcinoma: retrospective study. *HKMJ.* 2000; 6: 29-36.
- (168) Safina Ali et al. A predictive nomogram for recurrence of carcinoma of the major salivary glands. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2013; 139: 698-705.
- (169) Parsons JT. The effect of radiation on normal tissues of the head and neck. En: Million RR, Cassisi NJ. Management of head and neck cancer. A multidisciplinary approach 2nd edn. Philadelphia: J.B.Lippincott; 1994. p. 245-89.
- (170) Rafla S. Salivary glands. En: Halnan KE. Treatment of cancer. London: Chapman and Hall; 1982. p. 269-94.
- (171) Oliveira LC, Soave DF, Riveira-Costa JP, Zorgetto VA, Ribeiro-Silva A. Prognostic factors in patients with malignant salivary gland neoplasm in a brazilian population. *Asian Pacific J Cancer Prev.* 2010; 11: 363-8.
- (172) Kokemueller H et al. Epithelial malignancies of the salivary glands:clinical experience of a single institution- a review. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2004; 33: 423-32.
- (173) Coebergh JW. Survival of cancer patients in Finland 1955-1994. *Acta Oncol.* 1999; 38: 531-3.
- (174) Hanna EY, Suen JY. Malignant tumors of the salivary glands. En: Myers. Cancer of the head and neck. Philadelphia: W.B.Saunders Company, 2003. p. 475-510.
- (175) Sant M et al. Stage at diagnosis is a key explanation of differences in breast cancer survival acrossEurope. *Int J Cancer.* 2003; 106: 416-22.
- (176) Sankaranarayanan R, Masuyer E, Swaminathan R, Ferlay J, Whelan S. Head and neck cancer: a global perspective on epidemiology and prognosis. *Anticancer Res.* 1998; 18: 4779-86.
- (177) Sanderson R, Ironside JA. Squamous cell carcinomas of the head and neck. *BMJ.* 2002; 325: 822-7.

ANEXO

1. Autorización por el Coordinador de la Oficina Regional de Coordinación Oncológica.



Servicio Madrileño de Salud

Oficina Regional
de Coordinación Oncológica

Comunidad de Madrid

SOLICITUD DE CESIÓN DE BASE DE DATOS DE

Don/ Doña Noelia Jimenez Vidal con domicilio en Calle Pensamiento, 9 2º B. 28912 Leganés. Madrid DNI 53455748-E Licenciada en Odontología.

SOLICITA

Información de la Base de Datos del Sistema de Intercambio de Datos de Cáncer de la Comunidad de Madrid, correspondiente a la localización otras glándulas salivales mayores y las no especificadas C08. del periodo 2000-2009:

FINALIDAD

Tesis Doctoral sobre tumores de las glándulas salivales.

COMPROMISOS ADOPTADOS POR EL DESTINATARIO DE LA CESIÓN

De conformidad con lo previsto en el Real Decreto por el que se aprueba el reglamento de desarrollo de la ley orgánica 15/1999, de 13 de diciembre de protección de datos de carácter personal de 9 de enero 2008, los trabajos que se realicen con los datos facilitados así como su codificación y/o modificación de los registros que se faciliten se realizarán garantizando la adopción de medidas de seguridad de nivel alto. Una vez terminada su utilización, los datos serán destruidos y se facilitara a la Oficina Regional de Coordinación Oncológica certificado de su destrucción.

Los datos cedidos que son datos disociados no se utilizarán con finalidad diferente de la prevista, ni serán cedidos o utilizados por persona distinta de la que solicita esta disponibilidad, ajustándose en todo caso su tratamiento a las previsiones contenidas tanto en el referido Real Decreto 994/1999, con en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal.

En el caso de publicación o difusión de los datos o sus resultados, se debe citar el origen de los mismos de forma clara y diferenciada.

Madrid, 27 octubre 2011

EL SOLICITANTE.

Fdo.:

AUTORIZA
El responsable del fichero

Fdo.: Andrés González Navarro
Oficina Regional Coordinación Oncológica



Oficina Regional De Coordinación Oncológica
Plaza Carlos Trias Bertrán 7, 7ª 28020 Madrid
Tel.: 91 4265912 Fax:91 4265913
e-mail: andres.gonzalez@salud.madrid.org